

**Kinetik der Impfantikörper nach hämatopoetischer
Stammzelltransplantation und Reimmunisierung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Anna-Kathrin Mund
geboren am 24. Juli 1978 in Mannheim

26. November 2006

Erster Gutachter:
Zweiter Gutachter:
Dritter Gutachter:
Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1. 1. Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	6
1. 1. 1. Indikationen zur Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	6
1. 1. 2. Methoden der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)	6
1. 1. 3. Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen	7
1. 1. 4. Konditionierung	8
1. 1. 5. Komplikationen	8
1. 1. 5. 1. Infektionen	8
1. 1. 5. 2. Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)	9
1. 1. 5. 3. Langzeitkomplikationen	10
1. 2. Impfungen	13
1. 2. 1. Immunologische Grundlagen	13
1. 2. 2. Passive und aktive Immunisierung	15
1. 2. 3. Zeitabstände zwischen den Impfungen	15
1. 2. 4. Impfreaktionen und Nebenwirkungen	16
1. 3. Tetanus	16
1. 3. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie	16
1. 3. 2. Krankheitsbild	17
1. 3. 3. Therapie und Prophylaxe	17
1. 4. Diphtherie	17
1. 4. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie	17
1. 4. 2. Krankheitsbild	18
1. 4. 3. Therapie und Prophylaxe	18
1. 5. Poliomyelitis	19
1. 5. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie	19
1. 5. 2. Krankheitsbild	19
1. 5. 3. Therapie und Prophylaxe	20
1. 6. Hepatitis B	20
1. 6. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie	20
1. 6. 2. Krankheitsbild	20
1. 6. 3. Therapie und Prophylaxe	21
2. Ziele der Arbeit	22

3. Material und Methoden	23
3. 1. Patientencharakteristika	23
3. 2. Impfungen	30
3. 2. 1. Diphtherie- und Tetanus-Impfungen	30
3. 2. 1. 1. Verwendete Impfstoffe	31
3. 2. 1. 2. Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Diphtherietoxoidgehalt von mindestens 20 IE bzw. einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 40 IE – Patientendaten	31
3. 2. 1. 3. Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen bzw. mit Impfstoffen mit einem Diphtherietoxoidgehalt von 2 IE bzw. einem Tetanus- toxoidgehalt von 20 IE – Patientendaten	31
3. 2. 1. 4. Reimmunisierung mit Impfstoffen unterschiedlichen Diphtherie- toxoidgehaltes bzw. Tetanustoxoidgehaltes – Patientendaten	31
3. 2. 2. Poliomyelitis-Impfung	32
3. 2. 2. 1. Verwendete Impfstoffe	32
3. 2. 2. 2. Poliomyelitis-Impfung – Patientendaten	32
3. 2. 3. Hepatitis-B-Impfung	33
3. 2. 3. 1. Verwendete Impfstoffe	33
3. 2. 3. 2. Hepatitis-B-Impfung mit Twinrix ^R (Erwachsene/Kinder) bzw. Engerix ^R B (Erwachsene/Kinder) – Patientendaten	33
3. 2. 3. 3. Hepatitis-B-Impfung mit HEXAVAC ^R bzw. Infanrix hexa ^R – Patientendaten	33
3. 3. Bestimmung der Impfantikörper	34
3. 3. 1. Tetanus-AT	34
3. 3. 2. Diphtherie-AT	35
3. 3. 3. Poliomyelitis-Antikörper	36
3. 3. 4. Anti-HBs	36
3. 4. Immunologische Parameter nach HSZT	36
3. 4. 1. Bestimmung der immunologischen Parameter nach HSZT	36
3. 4. 2. Kinetik der Lymphozytensubpopulationen nach HSZT	37
3. 4. 3. Methodische Grundlage für die statistische Auswertung	37

4. Ergebnisse	38
4. 1. Immunrekonstitution	38
4. 2. Tetanus-Impfung	40
4. 2. 1. Kinetik des Tetanus-AT nach Reimmunisierung mit Kombinations- impfstoffen mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 40 IE	40
4. 2. 2. Kinetik des Tetanus-AT nach Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen mit einem Tetanustoxoidgehalt von 20 IE	45
4. 2. 3. Kinetik des Tetanus-AT nach Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Tetanustoxoidgehalt	47
4. 2. 4. Gesamtverteilung des Tetanus-AT vor und nach den einzelnen Impfungen unabhängig vom verwendeten Impfpräparat	49
4. 3. Diphtherie-Impfung	50
4. 3. 1. Kinetik des Diphtherie-AT nach Reimmunisierung mit Kombinations- impfstoffen mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Diphtheriegehalt von mindestens 20 IE	50
4. 3. 2. Kinetik des Diphtherie-AT nach Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen mit einem Diphtherietoxoidgehalt von 2 IE	55
4. 3. 3. Kinetik des Diphtherie-AT nach Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Diphtherietoxoidgehalt	57
4. 3. 4. Gesamtverteilung der Diphtherie-AT-Werte nach den einzelnen Impfungen unabhängig vom verwendeten Impfpräparat	59
4. 4. Poliomyelitis-Impfung	61
4. 4. 1. Kinetik des Poliovirus-Titers nach Reimmunisierung	61
4. 5. Hepatitis-B-Impfung	66
4. 5. 1. Kinetik des Anti-HBs-Titers nach Hepatitis-B-Impfung mit Twinrix ^R (Erwachsene/Kinder) oder Engerix ^R B (Erwachsene/Kinder)	66
4. 5. 2. Kinetik des Anti-HBs-Titers nach Hepatitis-B-Impfung mit HEXAVAC ^R bzw. Infanrix hexa ^R	70
4. 5. 3. Gesamtverteilung der Anti-HBs-Titer nach vollständiger Immunisierung unabhängig vom verwendeten Impfpräparat	73

5. Diskussion	75
5. 1. Immunrekonstitution nach HSZT	75
5. 2. Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung	76
5. 3. Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung	85
5. 4. Poliovirus-Titer nach HSZT und Reimmunisierung	89
5. 5. Anti-HBs-Titer nach Hepatitis-B-Impfung	92
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	96
7. Literaturverzeichnis	98
8. Anhang	106
8. 1. Lebenslauf	106
8. 2. Danksagung	107
8. 3. Ehrenwörtliche Erklärung	108

Verwendete Abkürzungen:

ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Anti-HBs	Anti-Hepatitis-B-surface-Antigen
CDC	Center of Disease Control
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
Diphtherie-AT	Diphtherie-Antitoxin
EBMT	European Bone Marrow Transplantation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HBc-Antigen	Hepatitis-B-core-Antigen
HBe-Antigen	Hepatitis-B-envelope-Antigen
HBs-Antigen	Hepatitis-B-surface-Antigen
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IPV	Inaktivierter Totimpfstoff gegenüber Poliomyelitis
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KMT	Knochenmarktransplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OPV	Attenuierter Lebendimpfstoff gegenüber Poliomyelitis
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
SAA	Schwere aplastische Anämie
STIKO	Ständige Impfkommission
Tetanus-AT	Tetanus-Antitoxin

1. Einleitung

1. 1. Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen ist eine etablierte Methode zur Behandlung zahlreicher hämatologischer, onkologischer, immunologischer und genetischer Krankheiten.

1. 1. 1. Indikationen zur Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

- Erworbene Krankheiten
 - Akute lymphoblastische und akute myeloische Leukämie
 - Myelodysplastisches Syndrom
 - Chronisch myeloische Leukämie
 - Maligne Lymphome
 - Solide Tumoren wie Neuroblastom, Wilms-Tumor, Ewing-Sarkom, Hirntumoren
 - Schwere aplastische Anämie
- Genetische Krankheiten
 - Immundefekte
 - Fanconi-Anämie
 - Lysosomale Speicherkrankheiten
 - Thalassämie und andere Hämoglobinopathien
 - Andere kongenitale Knochenmarkdefekte

1. 1. 2. Methoden der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)

Man unterscheidet zwischen autologer, allogener und syngener HSZT. Während bei der autologen HSZT dem Patienten die eigenen Stammzellen übertragen werden, erhält der Patient bei der allogenen HSZT die Stammzellen eines passenden Spenders. Hierfür kommen sowohl HLA-identische als auch HLA-haploidentische Familien- oder Fremdspender in Frage. Haploidentische- und Fremdspendertransplantationen zeigen eine erhöhte Inzidenz in der Manifestation einer akuten und chronischen Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) (Beatty et al. 1985). Auch wird über ein schlechteres Anwachsen des Transplantates und über eine verzögerte Immunrekonstitution berichtet (Ferrara et al. 1991). Die syngene HSZT ist eine

spezielle Form der allogenen HSZT. Spender ist hier ein HLA-identischer monozygoter Zwilling.

1. 1. 3. Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen

Zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen stehen drei verschiedene Quellen zur Verfügung.

- Knochenmark

Unter Allgemeinnarkose wird aus dem Bereich der Spina iliaca posterior superior das Knochenmark entnommen, für die weitere Verarbeitung aufgearbeitet und anschließend dem Empfänger intravenös transfundiert. Um ein sicheres Anwachsen des Transplantates zu gewährleisten, sind $2 - 5 \times 10^8$ kernhaltige Knochenmarkzellen/kgKG erforderlich.

- Peripheres Blut

Die Verwendung peripherer Blutstammzellen hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und bei der autologen HSZT die Knochenmarktransplantation (KMT) praktisch verdrängt. Mit Hilfe von Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) wird die Bildung von Stammzellen im Knochenmark angeregt und die Mobilisation hoher Konzentrationen an Stammzellen aus dem Knochenmark gefördert, die mit Hilfe eines Zellseparators aus dem Blut entnommen werden. Im Vergleich zum Knochenmark ist die durchschnittlich gesammelte Zahl an $CD34^+$ Zellen 10- bis 20-fach höher. Die bisherigen klinischen Untersuchungen berichten über eine schnellere hämatologische Rekonstitution (Storek et al. 2001) ohne signifikanten Anstieg der akuten GvHD. Jedoch zeigte sich in einigen Studien ein gehäuftes Auftreten der chronischen GvHD (Champlin et al. 2000, Blaise et al. 2000).

- Plazenta- oder Nabelschnurrestblut

Im Plazenta- oder Nabelschnurrestblut sind hämatopoetische Progenitorzellen, vergleichbar mit Knochenmarkzellen, enthalten. Erste Untersuchungen zeigen, dass größere HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger toleriert werden, ohne das Risiko oder den Schweregrad der GvHD zu erhöhen (Rubinstein et al. 1993, Kurtzberg et al. 1996, Wagner et al. 1996). Diese Beobachtung ist auf die relative Immaturität der Lymphozyten im Plazenta- oder Nabelschnurrestblut zurückzuführen (Gluckmann et al. 2000).

1. 1. 4. Konditionierung

Vor peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) bzw. KMT wird die Konditionierung durchgeführt. Hierunter versteht man eine Hochdosismotherapie, evtl. kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung. Ziel ist, die residuellen malignen Zellen zu eliminieren und eine Immunsuppression zu schaffen, um das Anwachsen der übertragenen Stammzellen zu gewährleisten.

1. 1. 5. Komplikationen

1. 1. 5. 1. Infektionen

Trotz der beträchtlichen Fortschritte in der Behandlung der Komplikationen nach HSZT stellen Infektionen noch immer eine Hauptursache für Morbidität und transplantationsassoziierte Mortalität dar. Nicht nur in der unmittelbaren Posttransplantationsphase, sondern auch im weiteren Verlauf sind die Patienten durch Infektionskrankheiten besonders gefährdet. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass 4 – 10% der Patienten, welche die akute Transplantationsphase überlebt haben, im weiteren Verlauf an einer Infektion sterben (Atkinson et al. 1979, Hoyle et al. 1994, Ochs et al. 1995, Singhal et al. 1999, Storek et al. 2001). Die besondere Infektionsgefährdung resultiert zum einen aus der Zerstörung jeglicher immunkompetenter Zellen im Rahmen der myeloablativen Konditionierung und zum anderen aus der in der Posttransplantationsphase notwendigen Immunsuppression zur Prophylaxe einer akuten GvHD. Nach Transplantation der hämatopoetischen Stammzellen erfolgt dann schrittweise die Immunrekonstitution, wobei man noch Jahre nach HSZT einen funktionellen Immundefekt nachweisen kann. Über einen langen Zeitraum besteht somit eine erhöhte Gefahr, an Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen zu erkranken. Der Zeitpunkt der Immunrekonstitution entscheidet über der Art der Infektion. Man kann drei Phasen unterscheiden:

In der frühen aplastischen Phase ist der Patient aufgrund der bestehenden Panzytopenie und Defekten in der mukokutanen Schutzbarriere vor allem durch Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie Pilzen, hauptsächlich Aspergillus, gefährdet. Nach Anwachsen des Transplantates (Engraftment) besteht weiterhin für einige Monate (mindestens bis zum dritten oder vierten Monat) eine humorale und zelluläre Immundefizienz. Diese kann durch eine immunsuppressive Therapie oder eine GvHD verstärkt werden. Die

meisten Infektionen in dieser Phase sind viraler Genese. Insbesondere das Cytomegalie-Virus (CMV), das Epstein-Barr-Virus und das Adenovirus können zu lebensbedrohlichen Erkrankungen führen. Weitere dominierende Krankheitserreger stellen *Pneumocystis jiroveci* und *Aspergillus* dar. Typische Infektionen in der späten Posttransplantationsphase werden durch das Varicella-Zoster-Virus oder Bakterien (v.a. Pneumokokken und *Haemophilus influenzae*) hervorgerufen. Die gehäuften Pneumokokken-Infektionen beruhen auf einer Hypo- bzw. Asplenie bedingt durch die konditionierende Ganzkörperbestrahlung. Weiterhin haben die meisten Patienten einen Mangel an Immunglobulinen, vor allem IgG2, was zu einer verminderten Antwort gegenüber bekapselten Bakterien führt.

1. 1. 5. 2. Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Unter einer GvHD versteht man eine immunologische Abwehrreaktion der Spenderlymphozyten gegen das Empfängerewebe. Ursächlich reagieren alloreaktive Lymphozyten des Spenders mit HLA-Antigenen oder Minorhistokompatibilitätsantigenen des Empfängers. Empfänger haploidentischer- oder Fremdspendertransplantate haben somit ein erhöhtes Risiko an einer GvHD zu erkranken als Empfänger eines Transplantates eines HLA-identischen Familienspenders (Ferrara et al. 1991). Die GvHD wird unterteilt in eine akute und eine chronische Form.

Die akute GvHD entwickelt sich definitionsgemäß während der ersten 100 Tage nach HSZT. Hauptmanifestationsorgane sind die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber. Die durchschnittliche Inzidenz einer klinisch signifikanten (Grad II – IV) akuten GvHD liegt bei ungefähr 40%, reicht jedoch von 10% bis zu 90% abhängig von den Risikofaktoren (Devergie 2004).

Risikofaktoren einer akuten GvHD:

Spenderspezifische Risikofaktoren:

- Fremdspender > Familienspender (HLA-Status)
- Geschlechtsabhängigkeit (Frauen > Männer)
- Alloimmunisierung des Spenders durch z.B. Gravidität, Transfusionen
- Stammzellquelle (PBSZT > KMT > Nabelschnur)
- Natürliche-Killerzell-Alloreaktivität

Empfängerspezifische Risikofaktoren:

- Alter
- Konditionierungsregime

- Immunsuppression
- CMV-Reaktivierung
- Infektionen
- Genetische Prädisposition

Die chronische GvHD manifestiert sich nach mehr als 100 Tagen. Die durchschnittliche Inzidenz liegt zwischen 30% und 45% (Devergie 2004). Ein Hauptrisikofaktor ist hierbei eine durchgemachte akute GvHD. Bei Kindern tritt die chronische GvHD bei 15 - 30% der Transplantierten auf, wobei Kinder unter 10 Jahren seltener betroffen sind (Zintl 2003). Nach ihrer klinischen Ausprägung wird sie in eine "limited form", die sich auf Haut und Leber beschränkt und eine "extensive form", die generalisiert die Haut und andere Organe befällt, eingeteilt.

Zur Prophylaxe der GvHD wurden Strategien zur T-Zell-Depletion des Transplantates entwickelt. Tatsächlich leiden diese Patienten seltener unter einer GvHD, jedoch steigt das Risiko transplantationsassoziiierter Infektionen (Marmont et al. 1991). Patienten mit einer akuten oder chronischen GvHD zeigen eine lang andauernde Immundefizienz, bedingt durch eine verzögerte Immunrekonstitution sowie die Notwendigkeit einer medikamentösen Immunsuppression.

1. 1. 5. 3. Langzeitkomplikationen

- Verlust des Impfschutzes
- Immundefizienz
- Endokrine Störungen
- Zweitmalignom
- Chronische Lungenprobleme
- Störung des Zentralnervensystems
- Chronische GvHD
- Kataraktbildung

Im Rahmen dieser Arbeit wird im folgenden Abschnitt auf die ersten beiden Unterpunkte ausführlicher eingegangen:

- Verlust des Impfschutzes

Die in der Vorbereitung zur HSZT durchgeführte Konditionierung verursacht eine vollständige Zerstörung des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes. Nahezu alle

Patienten verlieren nach HSZT ihre durch natürliche Infektion oder Impfung erworbene Immunität gegenüber Krankheiten wie zum Beispiel Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis, Hepatitis B, Masern, Mumps und Röteln, sowie gegenüber Pneumokokken und Haemophilus influenzae Typ B (Prager et al. 1989, Prager et al. 1992, Henning et al. 1997). Im Rahmen dieser Arbeit wird die Kinetik der Impfantikörper gegen Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis und Hepatitis Typ B nach autologer und allogener HSZT sowie das Ansprechen auf die einzelnen Impfungen untersucht.

Gerade für Kinder ist es sehr wichtig, dass sie nach überstandener HSZT möglichst bald in ihr soziales Umfeld reintegriert werden können. Da Kinder in Einrichtungen wie Kindergärten oder Schulen besonders infektionsgefährdet sind, ist eine schnelle und komplette Reimmunisierung von großer Bedeutung.

Basierend auf den Empfehlungen zur Reimmunisierung nach HSZT des Center of Disease Control (CDC) und der European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group sowie den für Deutschland maßgeblichen Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut werden Impfungen mit Totimpfstoffen für Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ B, Hepatitis B, Streptococcus pneumoniae und Influenza sowie Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln für notwendig erachtet (Ljungman et al. 1999, CDC 2000, Sullivan et al. 2001, STIKO 2005). Unterschiede zwischen den genannten Impfrichtlinien betreffen hauptsächlich den Impfbeginn. Während die EBMT einen Immunisierungsbeginn bereits 6 Monate nach HSZT für möglich erachtet, empfehlen die amerikanischen Richtlinien erst 12 Monate nach HSZT mit der Reimmunisierung zu beginnen.

- Immundefizienz

Im Rahmen der hochdosierten Radio- und Chemotherapie vor HSZT kommt es zur kompletten Eradikation der T- und B-Zellimmunität. Eine Wiederholung der Ontogenese aus den transplantierten Stammzellen ist erforderlich. Die Rekonstitution der verschiedenen mononukleären Zellen vollzieht sich in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Während sich Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) bereits innerhalb der ersten 100 Tage rekonstituieren, bleibt ein Mangel an T- und B-Zellen sowie eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit dieser Zellen für einige Monate oder gar Jahre bestehen. Die Rekonstitution des Immunsystems wird durch mehrere Faktoren beeinflusst:

- Allogene, syngene oder autologe HSZT
- KMT, PBSZT oder Nabelschnurblut
- T-Zell depletiertes Knochenmark

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Thymusfunktion
- Akute oder chronische GvHD
- Therapie/Immunsuppression
- Infektionen

T-Zell-Rekonstitution:

Bereits wenige Wochen nach HSZT werden wieder Normalwerte an $CD3^+$ Lymphozyten erreicht. Während nach autologer HSZT bereits nach 6 bis 8 Wochen Normwerte erreicht werden, dauert es nach allogener HSZT ca. 12 Wochen bis Normalwerte gemessen werden können. Obwohl sich die absoluten Lymphozytenzahlen somit innerhalb weniger Monate nach HSZT normalisieren, besteht weiterhin eine unphysiologische Verteilung in den Subpopulationen und eine eingeschränkte Funktion. Aus der verzögerten Rekonstitution der $CD4^+$ Zellen im Vergleich zu den $CD8^+$ Zellen resultiert anfangs eine inverse $CD4^+/CD8^+$ Ratio (Roberts et al. 1993). Die eingeschränkte Funktion der Lymphozyten hängt mit der verminderten Diversität ihrer T-Zell-Rezeptoren zusammen, die notwendig für das Ansprechen auf die unterschiedlichen Antigene sind. Um eine erhöhte Vielfalt an T-Zell-Rezeptoren zu erlangen, müssen die naiven T-Zellen einen Reifungsprozess vollziehen, wozu eine erhaltene Thymusfunktion notwendig ist (Roux et al. 2000). Dies erklärt, warum jüngere Patienten teilweise eine schnellere Immunrekonstitution mit adäquatem Ansprechen auf Impfungen zeigen.

B-Zell-Rekonstitution:

Die Anzahl und Funktion der B-Lymphozyten normalisiert sich innerhalb des ersten Jahres nach HSZT. Für einige Monate nach HSZT besteht somit ein Mangel an Immunglobulinen. Während sich die IgG- und IgM-Spiegel relativ rasch rekonstituieren, kann die IgA-Serumkonzentration deutlich länger erniedrigt sein. Patienten ohne GvHD zeigen physiologische IgG-Spiegel nach 8 bis 9 Monaten, IgM-Spiegel nach 9 bis 12 Monaten und IgA-Spiegel nach 2 bis 3 Jahren (Parkman and Weinberg 2004). Weiterhin kann man einen reduzierten Immunglobulinklassen-Switch von IgM zu IgG nach Antigenexposition beobachten (Ochs et al. 1995).

In den ersten Monaten nach HSZT kommt es zu einem Abfall der spezifischen Antikörper. Während Antikörper gegen ubiquitäre Antigene (z.B. CMV) einen raschen Wiederanstieg zeigen, sinken die Antikörpertiter gegenüber seltenen Antigenen wie z.B. Tetanus und Diphtherie weiter ab. Nach einer Untersuchung von Storek et al. im Jahre 2003 beeinflusst der Antikörperspiegel sowohl des Empfängers als auch des Spenders vor HSZT die Höhe des

Spiegels der spezifischen Antikörper nach HSZT. Eine generelle Reimmunisierung vor Transplantation wäre somit zu überdenken.

1. 2. Impfungen

Schutzimpfungen gehören zu den effektivsten Maßnahmen in der Medizin zur Prophylaxe von Krankheiten. Sie verhindern Komplikationen von Infektionserkrankungen und schützen vor Erkrankungen, die nach jetzigem Wissenstand der Medizin nicht heilbar sind. Moderne Impfstoffe sind effektiv und gut verträglich. Bleibende unerwünschte Nebenwirkungen werden nur sehr selten beobachtet. Ziel ist es, durch eine hohe Durchimpfungsrate einzelne Krankheitserreger regional zu eliminieren und schließlich weltweit auszurotten. Aus diesem Grund veröffentlicht die STIKO am Robert Koch Institut jährlich die aktuellen Impfempfehlungen.

1. 2. 1. Immunologische Grundlagen

Der Mensch besitzt sowohl eine angeborene natürliche Immunität gegenüber Mikroorganismen, als auch eine spezifische erworbene Immunität:

- **Angeborene Immunität:**

Diese unspezifische Immunität besteht aus drei Komponenten:

- physikalische Barriere: Haut, Mukosa
- chemische Barriere: pH-Wert, Lipide, Enzyme, Komplementfaktoren, Interleukine, Akutephaseproteine
- zelluläre Abwehr: Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen

- **Erworbene Immunität:**

Gelingt es einem Infektionserreger die natürliche Abwehr zu überwinden, führt dies zur Stimulierung des spezifischen Immunsystems. Hierbei unterscheidet man zwischen der spezifischen zellulären und der spezifischen humoralen Abwehr.

Die zelluläre Immunität wird durch T-Lymphozyten vermittelt, die im Thymus zu reifen funktionellen Zellen heranwachsen. Das Antigen kann von T-Lymphozyten nur erkannt werden, wenn es an einem HLA-Molekül einer antigenpräsentierenden Zelle (z.B. Makrophage, dendritische Zelle) gebunden ist. Während T-Helferzellen (CD4⁺ Zellen) an HLA-Moleküle der Klasse II gebundene Antigene erkennen und anschließend die Antikörpersynthese durch die B-Zellen, die an die gleiche antigenpräsentierende Zelle

andocken, stimulieren, erkennen zytotoxische T-Zellen ($CD8^+$ Zellen) von HLA-Molekülen der Klasse I präsentierte Antigene. Diese werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Nach Aktivierung der $CD8^+$ Zelle wird die von ihr als fremd erkannte Zelle zerstört.

Humorale Immunität wird im wesentlichen durch B-Zellen vermittelt. Diese tragen auf ihrer Oberfläche membrangebundene Immunglobuline, mit denen sie von so genannten Antigen-präsentierenden Zellen gebundene Antigene erkennen. Unter dem Einfluss der T-Zellen werden die B-Zellen zur klonalen Proliferation angeregt und wandeln sich in Plasmazellen um, welche spezifische IgM-Antikörper und später auch IgG-Antikörper produzieren. Ein Teil der B-Zellen wird in ruhende Gedächtniszellen umgewandelt, die eine lebenslange Immunität vermitteln. Kommt es zu einem erneuten Kontakt mit dem gleichen Antigen, so sind die Gedächtniszellen in der Lage, schneller als beim Erstkontakt zu proliferieren und eine erhöhte Zahl an Antikörpern mit höherer Spezifität zu bilden. Außerdem werden vermehrt IgG-Antikörper synthetisiert.

Im Unterschied zu den zuvor beschriebenen Vorgängen der T-Zell-abhängigen Immunantwort führen Lipoproteine und insbesondere Polysaccharide zu einer T-Zell-unabhängigen Immunreaktion. Dies hat jedoch zur Folge, dass eine Umwandlung der B-Zellen in Gedächtniszellen unterbleibt. Davon betroffen sind Infektionen mit Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus influenzae. In Anbetracht dieser komplexen Vorgänge wird das erschwerte Ansprechen auf Impfungen nach HSZT mit der vollständigen Zerstörung der spezifischen erworbenen Immunität verständlich.

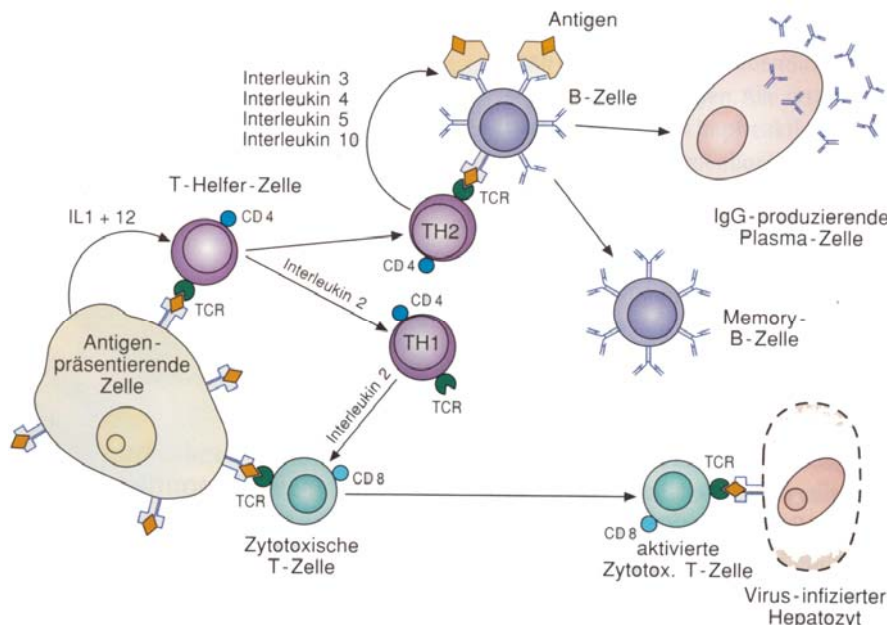


Abb. 1: Wege des humoralen und zellulären Immunsystems

Quelle: Knuf M, Habermehl P, Zepp F. 1999. Impfung von Frühgeborenen. Immunologie und Impfen, Impfung von Risikopatienten. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2.99:86

1. 2. 2. Passive und aktive Immunisierung

- Passive Immunisierung:

Hierunter versteht man die Verabreichung erregerspezifischer Antikörper. Dieser Schutz ist nur von relativ kurzer Dauer, da der Empfänger nicht selbständig Antikörper produziert. Der Vorteil dieser Behandlungsmethode besteht in dem sofortigen Wirkungseintritt.

- Aktive Immunisierung:

Das Prinzip ist eine aktive Auseinandersetzung des Immunsystems des Impflings mit dem Impfantigen. Man unterscheidet:

Lebendimpfstoffe, bestehend aus replikationsfähigen attenuierten Infektionserregern, imitieren im Impfling eine natürliche Infektion, ohne das Vollbild der Erkrankung auszulösen. Es findet eine intensive Stimulierung des humoralen und zellulären Immunsystems statt. Dadurch sind Patienten mit eingeschränkter B- oder T-Zellfunktion durch diesen Impfstofftyp gefährdet.

Totimpfstoffe bestehen entweder aus abgetöteten Bakterien oder Viren oder aus gereinigten Antigenstrukturen von Bakterien oder Viren (Komponentenimpfstoffe). Da die Immunogenität schwächer ist als bei Lebendimpfstoffen, sind meist mehrere Impfungen zur Grundimmunisierung notwendig.

Die Effektivität aktiver Impfstoffe wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst:

- Qualität und Quantität der Impfantigene
- Applikationsart
- Zeitabstände zwischen den Impfungen
- Alter des Impflings
- vorbestehende Antikörper und/oder Gedächtniszellen

1. 2. 3. Zeitabstände zwischen den Impfungen

- Innerhalb einer Impfserie:

Meist gilt ein Mindestabstand von 4 Wochen. Genauere Angaben finden sich in der entsprechenden Fachinformation. Die Zeitabstände im Rahmen einer Grundimmunisierung sind als Mindestabstände zu sehen, es gibt keine Maximalabstände. Es gilt der Satz "Jede Impfung zählt".

- Zwischen verschiedenen Impfstoffen:

Sowohl zwischen verschiedenen Totimpfstoffen als auch zwischen Tot- und Lebendimpfstoffen müssen keine Zeitabstände eingehalten werden. Jedoch sollte bei Verabreichung unterschiedlicher Lebendimpfstoffe, sofern diese nicht gleichzeitig verabreicht werden, was erlaubt ist, gewisse Mindestabstände beachtet werden. Meningokokken- und Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe bilden eine Ausnahme. Sie dürfen zum jetzigen Zeitpunkt nicht simultan verabreicht werden.

1. 2. 4. Impfreaktionen und Nebenwirkungen

Man unterscheidet zwischen lokalen und systemischen Impfreaktionen. Totimpfstoffe verursachen typischerweise Lokalreaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen, wohingegen Lebendimpfstoffe durch Vermehrung der attenuierten Erreger eine "Impfkrankheit" hervorrufen können. Dies kann ein großes Risiko für immungeschwächte Patienten darstellen.

1. 3. Tetanus

1. 3. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie

Clostridium tetani ist ein grampositives, sporenbildendes, anaerob wachsendes Bakterium. Die Sporen überleben im Erdreich Monate bis Jahre. Nach Verletzung der Hautbarriere können die Bakterien bzw. Sporen in den menschlichen Organismus eindringen, sich vermehren und unter anaeroben Bedingungen das Neurotoxin Tetanospasmin produzieren. Tetanospasmin wirkt zunächst lokal und breitet sich dann sowohl lymphatisch-hämatogen als auch direkt axonal auf andere Organe aus. Im Rückenmark blockiert es die inhibitorischen Synapsen durch Verhinderung der Ausschüttung von Neurotransmittern wie γ -Aminobuttersäure und Glycin. Diese Blockade führt zur ungehemmten Wirkung der exzitatorischen Nerven. Die Folge ist ein generalisierter Spasmus (Tetanie) der peripheren Muskulatur. Nach Einschätzung des Robert-Koch-Instituts sterben in Deutschland jährlich durchschnittlich 15 Personen an Tetanus. Trotz der Fortschritte in der Medizin liegt der Anteil der tödlichen Verläufe bei ca. 50%.

1. 3. 2. Krankheitsbild

Die Inkubationszeit nach Verletzung beträgt 3 Tage bis 3 Monate (bis 6 Monate, abhängig von der gebildeten Toxinmenge). Je näher die Verletzung zum Kopf liegt, desto kürzer ist die Inkubationszeit und desto schwerer ist auch der Erkrankungsverlauf.

Erste Symptome sind allgemeine Unruhe und Zittern, erst später kommt es zu den schmerzhaften Kontraktionen der Muskulatur, die charakteristischerweise durch optische und akustische Reize verstärkt werden. Die Krämpfe beginnen oft in der Gesichtsmuskulatur und bedingen den typischen Gesichtsausdruck (Risus sardonicus) und die Unfähigkeit den Mund zu öffnen (Trismus). Es kommt zur Ausbreitung der Krämpfe nach kaudal mit Beteiligung der Nacken- und Rückenmuskulatur (Opisthotonus). Eine Beteiligung der Atemmuskulatur bedingt meist einen letalen Ausgang.

1. 3. 3. Therapie und Prophylaxe

Die Therapie umfasst:

- lokale Wundbehandlung (großzügige Exzision und Schaffung aerober Wundverhältnisse)
- Antitoxingabe (humanes Tetanus-Antitoxin (Tetanus-AT) 3000 - 6000 IE)
- Antibiotikagabe (Penicillin G i.v. 100000 IE/kgKG/Tag über 10 - 14 Tage)
- Supportivmaßnahmen (Abschirmung von exogenen Reizen, Relaxantien, Beatmung)

Wie bereits oben erwähnt, verläuft die Erkrankung trotz all dieser therapeutischen Maßnahmen in ca. 50% letal. Die einzige sichere Möglichkeit sich vor einem Ausbruch der Erkrankung zu schützen, ist eine komplette Immunisierung mit dem Totimpfstoff Tetanus. Ein sicherer Schutz vor der Erkrankung wird bei einem Antitoxingehalt von mindestens 0,1 IE/ml angenommen.

1. 4. Diphtherie

1. 4. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie

Corynebacterium diphtheriae ist ein grampositives, sporenloses, pleomorphes, oft keulenförmiges Stäbchenbakterium. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion von einem Diphtheriekranken bzw. gesunden Keimträger oder durch direkten Körperkontakt (Schmierinfektion). Die Pathogenität beruht auf dem Diphtherietoxin. Das Toxin-Gen ist

Bestandteil eines Prophagenoms und in das Genom des Bakteriums integriert. Es besteht aus zwei funktionell unterschiedlichen Fragmenten. Das B Fragment ermöglicht dem Toxin die Anlagerung an und die Penetration in die Zielzellen. In der Zelle blockiert Fragment A den Translationsschritt der Proteinsynthese und führt somit zum Absterben der Zelle.

Vor allem in Osteuropa kommt es immer noch zu gehäuftem Auftreten der Erkrankung. Da in Deutschland weniger als zwei Drittel der erwachsenen Bevölkerung einen sicheren Diphtherieschutz besitzen, kann die Diphtherie jederzeit wieder ausbrechen. (Brinkmann et al. 1998, Martens et al. 1998).

1. 4. 2. Krankheitsbild

Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 6 Tagen beginnt die Erkrankung mit uncharakteristischen Symptomen wie einer Pharyngitis mit Schluckbeschwerden, einem leichten Temperaturanstieg und geringem Krankheitsgefühl. Erst 1 bis 2 Tage später folgen die pathognomischen Symptome. Im Bereich der Tonsillen, des Pharynx, des Gaumens und der Uvula entstehen weißliche Beläge. Diese diphtherischen Pseudomembranen bestehen aus Fibrin, abgestorbenen Granulozyten und nekrotischen Epithelzellen. Weiterhin bestehen ein charakteristischer faul-süßlicher Mundgeruch, schmerzhaftes Halslymphknotenschwellungen (Cäsarenhals) und ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl. Der typische bellende Husten (Krupp) kann durch Verlegung der Stimmritze zum akuten Erstickungstod führen. Die systemischen Komplikationen, die durch das Diphtherietoxin hervorgerufen werden, manifestieren sich oft erst nach 4 bis 6 Krankheitswochen. Betroffen sind vor allem das periphere und zentrale Nervensystem und das Kreislaufsystem.

1. 4. 3. Therapie und Prophylaxe

Die Therapie muss sofort bei Erkrankungsverdacht begonnen werden. Sie stützt sich auf drei Säulen:

- Isolierung
- Antitoxingabe (heterologes Diphtherie-Antitoxin (Diphtherie-AT) 250-10000 IE/kgKG i.m.)
- Antibiotikagabe (Penicillin oral oder i.v. 100000 IE/kgKG/Tag über 14 Tage)

Die sicherste Prophylaxe der Diphtherie ist auch hier die vollständige Grundimmunisierung und regelmäßige Impfauffrischung laut den Empfehlungen der STIKO. Die aktive Immunisierung baut eine humorale, antitoxische Immunität gegen das vom Erreger gebildete

Toxin auf. Einem Keimträgertum von *Corynebacterium diphtheriae* wird nicht vorgebeugt. Als sicherer individueller Schutz wird ein Antitoxingehalt von mindestens 0,1 IE/ml angenommen. Der Diphtherietotimpfstoff ist mit unterschiedlichem Toxoidgehalt verfügbar. Aufgrund des ständigen Kontaktes mit apathogenen Corynebakterien findet eine „stille Allergisierung“ statt. Kinder ab einem Alter von 6 Jahren und Erwachsene erhalten aus diesem Grund Impfstoffe mit einem reduzierten Toxoidgehalt.

1. 5. Poliomyelitis

1. 5. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie

Poliomyelitisviren, unterteilt in drei Serotypen, gehören zum Genus der Enteroviren. Diese wiederum gehören den Picornaviren (RNA-Viren) an. Die Viren werden fäkal-oral oder über Tröpfcheninfektion übertragen. Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt. Nach Aufnahme der Viren kommt es zunächst zu einer lokalen Virusvermehrung und anschließend zu einer hämatogenen Streuung in die „Zielorgane“. Bei Befall des zentralen Nervensystems kommt es aufgrund einer Schädigung der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark zu einer asymmetrischen schlaffen Lähmung. Das Virus ist hochkontagiös, jedoch verlaufen > 90% der Erkrankungen inapparent. Europa gilt seit 2002 als „poliofrei“. Einschleppungen der Erkrankung sind jedoch weiterhin möglich.

1. 5. 2. Krankheitsbild

Nach einer Inkubationszeit von 5 bis 14 Tagen können bei dem Infizierten verschiedene Verlaufsformen auftreten. In 90 bis 95% der Fälle kommt es zu einer inapparenten Infektion. In 4 bis 8% zeigt sich eine milde Form der Erkrankung (minor illness) mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Enteritis und Rhinitis. In 1 bis 2% folgt der minor illness eine nichtparalytische Poliomyelitis in Form einer aseptischen Meningitis und in 1% kommt es zur paralytischen Poliomyelitis, die in 10% zu bleibenden Lähmungen führt. Besonders gefürchtet ist die bulbopontine Form, die neben Schluckstörungen und Augenmuskellähmungen auch zu Atem- und Herz-Kreislauf-Dysregulationen führt. Eine weitere Erscheinungsform ist das Postpoliomyelitis-Syndrom, bei dem es nach jahrelanger Beschwerdefreiheit zu Muskelschwäche und Atrophie in den einstmals paralytischen Muskelgruppen kommt.

1. 5. 3. Therapie und Prophylaxe

Es steht lediglich eine symptomatische Therapie wie z.B. Bettruhe, Krankengymnastik und gegebenenfalls maschinelle Beatmung zur Verfügung. Zur Prophylaxe steht sowohl ein attenuierter Lebendimpfstoff (OPV), als auch ein inaktivierter Totimpfstoff (IPV) zur Verfügung. In Deutschland wird seit Anfang 1998 die Verwendung von OPV generell nicht mehr empfohlen. Eine seltene, aber sehr ernste Komplikation des Lebendimpfstoffs sind die „Vakzine-assoziierten paralytischen Poliomyelitiden“ (VAPP).

1. 6. Hepatitis B

1. 6. 1. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie

Das Hepatitis B Virus ist ein umhülltes DNA-Virus aus der Virusfamilie der Hepadnaviren. Man unterscheidet 3 bedeutsame Antigenstrukturen des Virus: Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-Antigen), Hepatitis-B-core-Antigen (HBc-Antigen) und Hepatitis-B-envelope-Antigen (HBe-Antigen). Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch den Kontakt von infizierten Körperflüssigkeiten (Blut, Sperma, Genitalsekret). Geringste Mengen des hochkontagiösen Virus genügen zur Übertragung des Virus und zur Infektion der Hepatozyten mit resultierendem Zelluntergang. Die Leberzellnekrosen beruhen jedoch nicht auf einem direkten zytopathischen Effekt des Virus, sondern sind Folge einer körpereigenen T-Zellantwort auf die virusinfizierten Hepatozyten. Hepatitis-B-Viren sind weltweit endemisch verbreitet, mit unterschiedlicher Prävalenz in den einzelnen Regionen. In Europa besteht ein deutliches Nord-Südostgefälle. Aufgrund der gehäuften Immunglobulingaben gehören gerade Transplantierte in die Hochrisikogruppe.

1. 6. 2. Krankheitsbild

Die Inkubationszeit beträgt 40 bis 180 Tage. Man unterscheidet zwischen verschiedenen Verlaufsformen:

- **Akute selbstlimitierende Hepatitis B:**

In 70-75% verläuft diese Erkrankung asymptomatisch oder geht lediglich mit unspezifischen Symptomen einher (anikterischer Verlauf). Der ikterische Verlauf ist durch einen Ikterus, bierbraunen Urin und entfärbten Stuhl gekennzeichnet. Oft gehen unspezifische

Prodromalsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Oberbauchbeschwerden voraus.

- Fulminante Hepatitis:

Tritt in ca. 1% auf und ist mit einer sehr hohen Letalität verbunden. Gehäuft findet sich hierbei eine Superinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus.

- Chronische Hepatitis B:

Von einer chronischen Hepatitis spricht man definitionsgemäß, wenn die akute Hepatitis nach 6 Monaten noch nicht abgeheilt ist. Man unterscheidet hierbei zwischen einer chronisch-persistierenden und einer chronisch-aktiven Hepatitis. Das Risiko der Chronifizierung korreliert stark mit dem Alter des Patienten. Während es bei Neugeborenen und Säuglingen bei ca. 90% liegt, beträgt es bei Jugendlichen und Erwachsenen nur noch 10%. Gefürchtete Spätkomplikationen stellen die Leberzirrhose, die portale Hypertension und das hepatozelluläre Karzinom dar.

1. 6. 3. Therapie und Prophylaxe

Während die akute Hepatitis B meist symptomatisch behandelt wird, stellt die chronische Verlaufsform eine Indikation zur Therapie mit Interferon-alpha, Lamivudin oder anderen Nukleosidanaloga dar. Zur Prophylaxe nach Exposition stehen Hyperimmunseren zur passiven Immunisierung zur Verfügung. Zudem ist eine simultane aktive Impfung indiziert.

Zur aktiven Immunisierung stehen Impfstoffe mit einem unterschiedlichen Antigengehalt zur Verfügung. Je nach Hersteller enthält der Impfstoff 5 bis 20 µg HBs-Antigen. Zur Grundimmunisierung sind je nach Vakzinen 3 oder 4 Impfungen notwendig. Der Impferfolg kann durch den Nachweis von Anti-Hepatitis-B-surface-Antigen (Anti-HBs) kontrolliert werden. Der Impftiter sollte ≥ 100 U/l liegen (Good-responder). Impflinge mit einem Titer ≥ 10 aber < 100 U/l werden als Low-responder bezeichnet, eine erneute Impfgabe ist notwendig. Personen, die einen Titer < 10 U/l entwickeln, gehören der Gruppe der Non-responder an.

2. Ziele der Arbeit

Im Rahmen mehrerer Untersuchungen (Ljungman et al. 1995, Singhal und Mehta 1999, Machado 2004, Machado 2005) wurde gezeigt, dass es nach einer HSZT zum Verlust des spezifisch erworbenen Impfschutzes kommen kann. Dies stellt eine erhöhte vermeidbare Infektionsgefahr nach überstandener HSZT da. Eine schnelle Reimmunisierung ist in diesem Falle gerade für Kinder von großer Bedeutung, da diese in Einrichtungen wie Kindergärten oder Schulen besonders infektionsgefährdet sind.

Im Rahmen dieser Arbeit soll anhand der in der Universitätskinderklinik Jena vorliegenden Patientendaten der Impfstatus und die Immunrekonstitution von 57 Patienten nach HSZT untersucht werden.

Verlieren die Patienten in den drei untersuchten Gruppen der allogenen transplantierten Kinder ohne Auftreten einer GvHD, der allogenen transplantierten Kinder mit Auftreten einer GvHD als auch der autolog transplantierten Kinder alle ihren vor Transplantation erworbenen Impfschutz gegen Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis und Hepatitis B?

Gelingt es bei Verlust des Impfschutzes durch eine Reimmunisierung in allen drei Patientengruppen einen erneuten protektiven Antikörperspiegel aufzubauen?

Ist hierfür eine alleinige Boosterimpfung ausreichend oder sind für den Aufbau schützender lang anhaltender Antikörperspiegel mehrfache Wiederholungsimpfungen notwendig?

Gibt es Unterschiede in den einzelnen Transplantationsgruppen?

Wann ist der optimale Zeitpunkt, eine Reimmunisierung zu beginnen?

Ein Ansatzpunkt, die Frage des optimalen Reimmunisierungszeitpunktes zu klären, ist die Untersuchung der Immunrekonstitution. Im Rahmen dieser Arbeit haben wir die Kinetik der CD19⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ und CD56⁺/16⁺ Zellen sowie die Relation der CD4⁺ zu den CD8⁺ Zellen zu bestimmten Zeitpunkten nach Transplantation untersucht.

Zu welchem Zeitpunkt befinden sich diese Werte wieder im Normbereich? Gibt es bei der Rekonstitution des Immunsystems Unterschiede zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe?

3. Material und Methoden

3. 1. Patientencharakteristika

Die hier vorgestellten Ergebnisse stammen von 57 Patienten der Universitätskinderklinik Jena nach HSZT. Die Charakteristik der Patienten ist in Tab. 1 und Tab. 2 dargestellt.

19 der 37 allogenen transplantierten Patienten entwickelten Zeichen einer akuten, 11 der 37 Patienten Zeichen einer chronischen GvHD. Je nach Schweregrad der akuten GvHD fand eine Behandlung mit Cyclosporin A, Prednisolon/Methylprednisolon, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus oder mit einer Kombination dieser Medikamente statt. Die Therapie der akuten GvHD war bei allen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Impfung abgeschlossen.

Die Therapie der chronischen GvHD wurde mit Cyclosporin A, Prednisolon, Azathioprin oder einer Kombination dieser Medikamente durchgeführt. Im folgenden Abschnitt wird auf die Behandlung der einzelnen Patienten mit einer chronischen GvHD näher eingegangen:

Patient 96 entwickelte 3,5 Monate nach HSZT Zeichen einer chronischen GvHD mit mukokutaner und pulmonaler Beteiligung und einer Sicca-Symptomatik. Die immunsuppressive Therapie, bestehend aus Cyclosporin A, Prednisolon und Azathioprin, dauerte mit einigen Unterbrechungen 7 Jahre und 3 Monate. Die Reimmunisierung mit Diphtherie und Tetanus fand während dieser immunsuppressiven Therapie statt. Zum Zeitpunkt der Immunisierung mit Hepatitis B war die Therapie bereits seit 5 Jahren abgeschlossen.

Patient 129, der 9 Monate nach HSZT Haut- und Schleimhautveränderungen mit Pigmentverschiebungen als Ausdruck einer chronischen GvHD-Reaktion entwickelte, erhielt 5 Monate lang Prednisolon und Azathioprin. In diesen therapeutischen Zeitraum fiel die 2. Diphtherie- und Tetanus-Impfung. Die erste Hepatitis-B-Impfung erfolgte 6 Jahre und 11 Monate nach Therapieabschluss.

Patient 140 erkrankte 5 Monate nach HSZT an Schleimhautveränderungen und einer Sicca-Symptomatik als klinisches Korrelat einer chronischen GvH-Reaktion. Er wurde 3 Monate mit Cyclosporin A behandelt. Bei Beginn der Neuimmunisierung mit Diphtherie und Tetanus war die Therapie bereits 6 Monate abgeschlossen. Die erste Hepatitis-B-Impfung erhielt der Patient 4 Jahre nach Abschluss der Therapie der chronischen GvHD.

Patient 166 erhielt aufgrund von Leber- und Schleimhautveränderungen im Rahmen einer chronischen GvHD 3,5 Monate nach HSZT 14 Monate Cyclosporin A und 8 Monate Prednisolon. Die Therapie war 13 Monate vor der Reimmunisierung mit Diphtherie und

Tetanus abgeschlossen. Mit der Hepatitis-B-Immunisierung wurde 2 Jahre und 7 Monate nach Beendigung der Immunsuppression begonnen.

Patient 167 entwickelte im Rahmen einer chronischen GvHD Haut-, Schleimhaut- und Leberveränderungen. Weiterhin entwickelte er eine Sicca-Symptomatik. Er wurde für 9 Monate mit Cyclosporin A und Prednisolon behandelt. Bei Beginn der Reimmunisierung mit Diphtherie und Tetanus war die immunsuppressive Therapie bereits 10 Monate beendet. Die erste Hepatitis-B-Impfung erfolgte 5 Jahre und 6 Monate nach Therapieende.

Patient 197 erhielt wegen einer chronischen GvHD mit Haut- und Schleimhautveränderungen, die 15,5 Monate nach HSZT ausbrach, zunächst 9 Monate Cyclosporin A. Die immunsuppressive Therapie wurde daraufhin mit Prednisolon für 3 Monate und Azathioprin für 19 Monate weitergeführt. In die Zeit der immunsuppressiven Therapie fielen die ersten drei Impfungen gegen Diphtherie und Tetanus. 4 Jahre und 8 Monate nach Therapieende erfolgte die Immunisierung gegen Hepatitis B.

Patient 207 entwickelte 3,5 Monate nach HSZT eine chronische GvHD mit mukokutaner und pulmonaler Beteiligung und erhielt als immunsuppressive Therapie 4 Monate Cyclosporin A und 2 Monate Prednisolon. Nach einer Unterbrechung von 3 Monaten erhielt der Patient für weitere 4 Monate Prednisolon. Die Therapie war 13 Monate vor der ersten Diphtherie- und Tetanus-Impfung beendet.

Patient 245 entwickelte 11 Monate nach HSZT eine chronische GvHD mit Hautbefall. Therapeutisch erhielt der Patient einen Monat Cyclosporin A, 24 Monate Prednisolon und 24 Monate Azathioprin. Die immunsuppressive Therapie war 26 Monate vor Immunisierungsbeginn mit Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis und Hepatitis B abgeschlossen.

Patient 246 erhielt aufgrund einer chronischen GvHD mit Darm- und Leberbeteiligung 5 Monate nach HSZT 9 Monate Prednisolon und 7 Monate Azathioprin. Die Therapie war zu Beginn der Immunisierung gegen Hepatitis B seit 4 Jahren und 5 Monaten beendet.

Patient 265 entwickelte 4 Monate nach HSZT Zeichen einer chronischen GvHD mit Befall des Darms und der Mundschleimhaut und wurde mit Prednisolon für 6 Monate, mit Azathioprin für 7 Monate und mit Tacrolimus für 13 Monate behandelt. Die Therapie war 5 Monate vor Beginn der Immunisierung mit Diphtherie und Tetanus beendet.

Patient 378 entwickelte 10 Monate nach HSZT ein Sicca-Syndrom als Ausdruck einer chronischen GvHD. Er wurde 3 Monate mit Prednisolon behandelt. Die Therapie war zu Beginn der Reimmunisierung mit Diphtherie, Tetanus, Polio und Hepatitis B gerade abgeschlossen.

Mit Ausnahme der Patienten 96, 129 und 197 war somit die immunsuppressive Therapie zur GvHD-Prophylaxe oder zur Behandlung einer manifesten GvHD-Reaktion vor Immunisierungsbeginn abgeschlossen.

Die Patienten 117 und 152 erkrankten in der Beobachtungszeit nach HSZT an einem Rezidiv. Patient 117 erkrankte 27 Monate nach HSZT an einem Rezidiv eines Morbus Hodgkin (intraspinale Raumforderung in Höhe Th2-Th5). Therapeutisch fand eine subtotale Tumorexstirpation statt. Der Patient erhielt 5 Zyklen einer Chemotherapie mit Prednison, Etoposid und Ifosfamid, weiterhin 2 Zyklen einer Chemotherapie mit CCNU, Etoposid und Prednimustin. Die Radiotherapie der Brustwirbelsäule wurde mit 24 Gy durchgeführt. Seit Ende dieser Therapie befindet sich der Patient in kompletter Remission. Zu Beginn dieser Rezidivtherapie war die dreimalige Immunisierung mit Tetanus und Diphtherie vollständig abgeschlossen. Die erste Hepatitis-B-Impfung fand 5 Jahre und 8 Monate nach Abschluss der Rezidivtherapie statt.

Patient 152 erkrankte 5 Monate nach HSZT an einem Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie mit beidseitigem Hodenbefall. Beide Hoden wurden exstirpiert. Die Chemotherapie erfolgte entsprechend dem Therapieplan für B-ALL (NHL-BFM 90 Chemotherapie-Protokoll, Risikogruppe I). Es folgte eine Erhaltungskemotherapie mit 6-Thioguanin und Methotrexat für 20 Monate und eine Punktion des Ommaya-Reservoirs mit Prednisol und Methotrexat für 12 Monate. Die Rezidivtherapie war zu Beginn der Neuimmunisierung mit Diphtherie und Tetanus bereits 12 Monate abgeschlossen. Die erste Hepatitis-B-Impfung erhielt der Patient 4 Jahre nach Therapieende.

Der Patient 120 erkrankte 86 Monate nach HSZT an einem Zweitmalignom (Schilddrüsen-Karzinom). Seit Beendigung der Radiotherapie befindet sich der Patient in kompletter Remission. Zu Beginn der Zweitmalignomerkrankung war die Neuimmunisierung vollständig abgeschlossen.

Patient 197 erhielt 73 Monate nach HSZT aufgrund von Knocheninfarkten für 5 Monate eine erneute immunsuppressive Therapie mit Predisolon und Azathioprin. Die dritte Diphtherie- und Tetanus-Impfung war zu diesem Zeitpunkt bereits 2 Jahre und 9 Monate abgeschlossen. Mit der Hepatitis-B-Immunisierung wurde erst 2 Jahre später begonnen.

Patient 265 erhielt aufgrund einer Myasthenia gravis 44 Monate nach HSZT eine Hochdosis-Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und Prednisolon und 60 Monate nach HSZT eine viermalige Gabe an Rituximab. Die Neuimmunisierung mit Diphtherie und Tetanus war zu diesem Zeitpunkt seit 7 Monaten abgeschlossen.

Patient 346 erhielt aufgrund einer Autoimmunneutropenie 22 Monate nach HSZT einen halben Monat lang Prednisolon und eine viermalige Gabe von Rituximab. Die Therapie fiel zwischen die dritte und vierte Impfung mit Diphtherie, Tetanus, Polio und Hepatitis B.

Die Gabe von IVIG war bei allen Patienten vor Immunisierungsbeginn abgeschlossen. Die Patienten 207, 274, 287 und 304 erhielten während der Zeit der Reimmunisierung erneut Immunglobuline.

Patient 207 erhielt 32 Monate, Patient 274 66 Monate, Patient 287 29 Monate und Patient 330 30 Monate nach HSZT jeweils eine einmalige Gabe von IVIG.

Alle Patienten mit Ausnahme 120, 239 und 354 waren bis zur ihrem Erkrankungsbeginn gemäß den Empfehlungen der STIKO geimpft. Bei den Patienten 375 und 304 war bei Erkrankungsbeginn die Grundimmunisierung noch nicht abgeschlossen.

Tab. 1: Patientencharakteristika 1

Parameter		Zahl
Gesamt		57
Geschlecht	männlich	30
	weiblich	27
Alter (Jahre) bei HSZT	Medianwert	11
	Bereich	0 – 22
Diagnose	Akute lymphoblastische Leukämie	15
	Akute myeloische Leukämie	9
	Chronisch myeloische Leukämie	4
	Myelodysplastisches Syndrom	5
	Schwere aplastische Anämie	5
	Morbus Hodgkin	3
	Non-Hodgkin-Lymphom	1
	Ewing Sarkom	3
	Primitiver Neuroektodermaler Tumor	2
	Rhabdomyosarkom	1
	Wilmstumor	1
	Medulloblastom	1
	Neuroblastom	1
	Kongenitale Amegakaryozytose	1
	Kongenitale Agranulozytose	1
	Adrenoleukodystrophie	1
	Osteopetrose	1
	Juvenile chronische Arthritis	2
Stammzellquelle	Knochenmark	33
	Peripheres Blut	24
Transplantationsart	autolog	20
	allogen	37
Spender	Patient	20
	Passender Verwandter	19
	Nicht passender Verwandter	2
	Passender Unverwandter	14
	Nicht passender Unverwandter	2

Parameter	Zahl
Konditionierung	
Busulfan	
+ Cyclophosphamid	10
+ Cyclophosphamid + Melphalan	7
+ Cyclophosphamid + Thiotepa	2
+ Cyclophosphamid + Etoposid	1
+ Cyclophosphamid + Fludarabin	1
Cyclophosphamid	2
+ Fludarabin	3
+ Etoposid + Busulfex	1
Etoposid	
+ Carboplatin + Melphalan	4
+ Carboplatin + Thiotepa	1
+ Melphalan	1
+ Cyclophosphamid + BCNU	1
+ Cyclophosphamid + BCNU + Cytarabin	1
+ BCNU + Cytarabin	1
Ganzkörperbestrahlung	
+ Etoposid	12
+ Cyclophosphamid	4
+ Etoposid + Melphalan	2
+ Etoposid + Cyclophosphamid	1
+ Etoposid + Thiotepa	1
Thiotepa + Fludarabin	1
GvHD-Prophylaxe	
Keine Prophylaxe bei allogener HSZT	3
Cyclosporin A	9
Cyclosporin A + Methotrexat	14
Cyclosporin A + Methotrexat + Prednison	11
GvHD	
akute GvHD	19
chronische GvHD	11
Immunglobulingabe	
Medianwert	7
(Monate)	
Bereich	1-24

Tab. 2: Patientencharakteristika 2

TP-Nr.	Geschlecht	Alter bei HSZT [JJ MM]	Diagnose	Transplantationsart	Stammzellquelle	GvHD Akut/ chronisch	Komplikationen
140	m	06 07	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / +	Rezidiv 5 Monate nach HSZT
152	m	17 10	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / -	
167	m	06 02	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / +	
197	w	17 01	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / +	
207	w	07 03	ALL	Nicht identischer Fremdspender	Knochenmark	+ / +	
227	m	04 00	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	Knocheninfarkte
238	w	08 08	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	
245	m	20 01	ALL	HLA-identischer Fremdspender	Knochenmark	+ / +	
294	m	13 06	ALL	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	- / -	
321	m	12 07	ALL	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	+ / -	
363	w	14 04	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	Zerebrale Aspergillose
375	m	01 05	ALL	HLA-identischer Fremdspender	Knochenmark	- / -	
378	m	12 11	ALL	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / +	
96	m	05 11	AML	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / +	
246	m	16 05	AML	HLA-identischer Fremdspender	Knochenmark	+ / +	
274	w	13 08	AML	Haploidentischer Familienspender	Periphere Stammzellen	+ / -	
304	w	02 01	AML	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	- / -	
325	w	02 01	AML	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / -	
329	m	02 10	AML	Haploidentischer Familienspender	Periphere Stammzellen	+ / -	
129	w	07 05	CML	HLA-identischer Fremdspender	Knochenmark	+ / +	
166	m	14 08	CML	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / +	
266	w	15 04	CML	HLA-identischer Fremdspender	Knochenmark	- / -	
372	w	12 02	CML	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	+ / -	
272	m	07 08	MDS	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	+ / -	
303	m	18 01	MDS	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	- / -	
309	m	16 00	MDS	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	- / -	Myasthenia gravis
330	m	04 07	MDS	HLA-identischer Bruder	Knochenmark	- / -	
377	w	14 08	MDS	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	+ / -	
265	w	11 06	SAA	Nicht identischer Fremdspender	Knochenmark	+ / +	
287	m	16 03	SAA	HLA-identischer Fremdspender	Periphere Stammzellen	- / -	
360	w	13 05	SAA	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	
367	w	11 09	SAA	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	
370	m	17 09	SAA	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	
293	w	00 09	Kongenitale Amegakaryozytose	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / -	

TP-Nr.	Geschlecht	Alter bei HSZT [JJ MM]	Diagnose	Transplantationsart	Stammzellquelle	GvHD Akut/ chronisch	Komplikationen
337	m	11 08	Adrenoleukodystrophie	HLA-identischer Familienspender	Periphere Stammzellen	- / -	
354	m	00 02	Osteopetrose	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	- / -	
358	m	15 04	Non-Hodgkin-Lymphom	HLA-identischer Familienspender	Knochenmark	+ / -	
108	m	06 01	ALL	Autolog	Knochenmark		
202	w	07 04	ALL	Autolog	Periphere Stammzellen		
103	w	05 03	AML	Autolog	Knochenmark		
120	w	01 08	AML	Autolog	Knochenmark		Zweitmalignom 86 Monate nach HSZT
123	w	08 06	AML	Autolog	Knochenmark		
117	m	16 11	Morbus Hodgkin	Autolog	Knochenmark		Rezidiv 27 Monate nach HSZT
176	m	15 05	Morbus Hodgkin	Autolog	Knochenmark		
249	m	15 04	Morbus Hodgkin	Autolog	Periphere Stammzellen		
252	w	13 08	Ewing Sarkom	Autolog	Periphere Stammzellen		
236	m	13 07	Ewing Sarkom	Autolog	Periphere Stammzellen		
345	w	12 11	Ewing Sarkom	Autolog	Periphere Stammzellen		
316	w	05 00	Juvenile chron. Arthritis	Autolog	Periphere Stammzellen		
317	w	14 08	Juvenile chron. Arthritis	Autolog	Periphere Stammzellen		
184	w	06 03	Primitiver Neuroektodermaler Tumor	Autolog	Periphere Stammzellen		
231	w	08 01	Primitiver Neuroektodermaler Tumor	Autolog	Periphere Stammzellen		
160	m	02 05	Neuroblastom	Autolog	Knochenmark		
180	m	03 11	Wilmstumor	Autolog	Knochenmark		
233	w	09 02	Rhabdomyosarkom	Autolog	Periphere Stammzellen		
324	m	12 09	Medulloblastom	Autolog	Periphere Stammzellen		
346	w	22 02	Agranulozytose	Autolog	Periphere Stammzellen		Autoimmunneutropenie

TP-Nr. = Transplantationsnummer, w = weiblich, m = männlich, ALL = akute lymphoblastische Leukämie, AML = akute myeloische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, MDS = myelodysplastisches Syndrom, SAA = schwere aplastische Anämie, - nicht vorhanden, + vorhanden

3. 2. Impfungen

3. 2. 1. Diphtherie- und Tetanus-Impfungen

3. 2. 1. 1. Verwendete Impfstoffe

Tabelle 3 gibt eine Aufstellung der verwendeten Diphtherie- und Tetanus-Impfstoffe.

Tab. 3: Verwendete Impfstoffe zur Diphtherie- bzw. Tetanus-Reimmunisierung nach HSZT

Impfpräparat	Anzahl der Patienten
Kombinationsimpfstoffe mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Diphtherietoxoidgehalt von mindestens 20 IE bzw. einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 40 IE:	n = 30
<ul style="list-style-type: none"> • Infanrix^R + Hib • Infanrix^R - IPV + Hib • Infanrix hexa^R • PENTAVAC^R • HEXAVAC^R 	
Td-Impfstoffe bzw. Impfstoffe mit einem Diphtherietoxoidgehalt von mindestens 2 IE bzw. einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 20 IE:	n = 8
<ul style="list-style-type: none"> • Td-pur^R • Td-RIX^R • Td-Impfstoff Mérieux^R • REPEVAX^R • REVAXIS^R 	
Patientengruppe mit Impfungen mit unterschiedlichem Diphtherie- bzw. Tetanustoxoidgehalt	n = 16
<ul style="list-style-type: none"> • DT-Impfstoff Behring^R für Kinder • weiterhin die oben genannten Impfstoffe 	

3. 2. 1. 2. Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Diphtherietoxoidgehalt von mindestens 20 IE bzw. einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 40 IU - Patientendaten

Patientenanzahl: n = 30

Alter bei der 1. Impfung in Jahren: Median = 14; $q_{0,25} = 7$; $q_{0,75} = 16$

Abstand zwischen HSZT und 1. Impfung in Monaten: Median = 14; $q_{0,25} = 12$; $q_{0,75} = 16$

Anzahl der Patienten mit insgesamt 4 Impfungen: Diphtherie: n = 19; Tetanus: n = 20

Anzahl der Patienten mit insgesamt 3 Impfungen: Diphtherie: n = 11; Tetanus: n = 10

Anzahl der allogenen Transplantierten: n = 25 (3 Patienten mit chronischer GvHD)

Anzahl der autologen Transplantierten: n = 5

3. 2. 1. 3. Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen bzw. mit Impfstoffen mit einem Diphtherietoxoidgehalt von 2 IE bzw. einem Tetanustoxoidgehalt von 20 IE - Patientendaten

Patientenanzahl: n = 8

Alter bei der 1. Impfung in Jahren: Median = 9; $q_{0,25} = 6$; $q_{0,75} = 15$

Abstand zwischen HSZT und 1. Impfung in Monaten: Median = 19; $q_{0,25} = 18$; $q_{0,75} = 24$

Anzahl der Patienten mit insgesamt 4 Impfungen: n = 2

Anzahl der Patienten mit insgesamt 3 Impfungen: n = 3

Anzahl der Patienten mit insgesamt 2 Impfungen: n = 2

Anzahl der Patienten mit insgesamt 1 Impfung: n = 1

Anzahl der allogenen Transplantierten: n = 3 (2 Patienten mit chronischer GvHD)

Anzahl der autologen Transplantierten: n = 5

3. 2. 1. 4. Reimmunisierung mit Impfstoffen unterschiedlichen Diphtherietoxoidgehaltes bzw. Tetanustoxoidgehaltes - Patientendaten

Patientenanzahl: n = 16

Alter bei der 1. Impfung in Jahren: Median = 8; $q_{0,25} = 7$; $q_{0,75} = 16$

Abstand zwischen HSZT und 1. Impfung in Monaten: Median = 23; $q_{0,25} = 16$; $q_{0,75} = 25$

Anzahl der Patienten mit insgesamt 4 Impfungen: Diphtherie: n = 8; Tetanus: n = 7

Anzahl der Patienten mit insgesamt 3 Impfungen: Diphtherie: n = 4; Tetanus: n = 5

Anzahl der Patienten mit insgesamt 2 Impfungen: n = 3

Anzahl der Patienten mit 1 Impfung: n = 1

Anzahl der allogenen Transplantierten: n = 7 (5 Patienten mit chronischer GvHD)

Anzahl der autologen Transplantierten: n = 9

3. 2. 2 Poliomyelitis-Impfung

3. 2. 2. 1. Verwendete Impfstoffe

Tabelle 4 gibt eine Aufstellung der verwendeten Poliomyelitis-Impfstoffe.

Tab. 4: Verwendete Impfstoffe zur Poliomyelitis-Reimmunisierung nach HSZT.
TP-Nr. = Transplantationsnummer

Impfpräparat	Anzahl der Patienten
Einzelimpfstoffe:	n = 2 (TP-Nr. 233 und 249)
• IPV-Virelon ^R	
• IPV Mérieux ^R	
• Virelon C ^R	
Kombinationsimpfstoffe:	n = 24
• Infanrix ^R - IPV + Hib	
• PENTAVAC ^R	
• HEXAVAC ^R	
• REPEVAX ^R	

3. 2. 2. 2. Poliomyelitis-Impfung – Patientendaten

Patientenanzahl: n = 26

Alter bei der 1. Impfung in Jahren: Median = 14; q_{0,25} = 13; q_{0,75} = 16

Abstand zwischen HSZT und 1. Impfung in Monaten: Median = 14; q_{0,25} = 12; q_{0,75} = 16

Anzahl der Patienten mit insgesamt 4 Impfungen: n = 15

Anzahl der Patienten mit insgesamt 3 Impfungen: n = 10

Anzahl der Patienten mit insgesamt 2 Impfungen: n = 1

Anzahl der allogenen Transplantierten: n = 20 (2 Patienten mit chronischer GvHD)

Anzahl der autologen Transplantierten: n = 6

3. 2. 3. Hepatitis-B-Impfung

3. 2. 3. 1. Verwendete Impfstoffe

Tabelle 5 gibt eine Aufstellung der verwendeten Hepatitis-B-Impfstoffe.

Tab. 5: Verwendete Impfstoffe zur Hepatitis-B-Immunisierung nach HSZT

Impfpräparat	Anzahl der Patienten
• Twinrix ^R (Erwachsene/Kinder)	n = 18
• Engerix ^R -B (Erwachsene/Kinder)	n = 9
• HEXAVAC ^R	n = 19
• Infanrix hexa ^R	n = 1

3. 2. 3. 2. Hepatitis-B-Impfung mit Twinrix^R (Erwachsene/Kinder) bzw. Engerix^R B (Erwachsene/Kinder) – Patientendaten

Patientenanzahl: n = 27

Alter bei der 1. Impfung in Jahren: Median = 15; q_{0,25} = 11; q_{0,75} = 18

Abstand zwischen HSZT und 1. Impfung in Monaten: Median = 48; q_{0,25} = 30; q_{0,75} = 76

Anzahl der Patienten mit insgesamt 3 Impfungen: n = 25

Anzahl der Patienten mit 1 Impfung: n = 2

Anzahl der allogenen Transplantierten: n = 15 (5 Patienten mit chronischer GvHD)

Anzahl der autologen Transplantierten: n = 12

3. 2. 3. 3. Hepatitis-B-Impfung mit HEXAVAC^R bzw. Infanrix hexa^R – Patientendaten

Patientenanzahl: n = 20

Alter bei der 1. Impfung in Jahren: Median = 14; q_{0,25} = 6; q_{0,75} = 16

Abstand zwischen HSZT und 1. Impfung in Monaten: Median = 14; q_{0,25} = 12; q_{0,75} = 17

Anzahl der Patienten mit insgesamt 4 Impfungen: n = 11

Anzahl der Patienten mit insgesamt 3 Impfungen: n = 8

Anzahl der Patienten mit insgesamt 1 Impfung: n = 1

Anzahl der allogenen Transplantierten: n = 17 (3 Patienten mit chronischer GvHD)

Anzahl der autologen Transplantierten: n = 3

3. 3. Bestimmung der Impfantikörper

Gemeinsam mit den Kooperationspartnern untersuchten wir im Zeitraum von 1994 bis 2004 1517 Seren von 57 Patienten nach autologer oder allogener HSZT auf ihren Gehalt an folgenden Antikörpern (Tab. 6):

Tab. 6: Zahl der durchgeführten Antikörperbestimmungen. FSU = Friedrich-Schiller-Universität

Antikörper	Seren	Kooperationspartner
Tetanus-AT	384	Institut für Medizinische Mikrobiologie (FSU Jena)
Diphtherie-AT	388	Institut für Medizinische Mikrobiologie (FSU Jena)
Poliomyelitis-Antikörper	327	Institut für Virologie und Antivirale Therapie (FSU Jena)
Anti-HBs	418	Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (FSU Jena)

3. 3. 1. Tetanus-AT

Die Tetanus-AT Untersuchungen wurden bis einschließlich Februar 2001 mit Hilfe eines Enzymimmunoassays der Firma IBL bestimmt. Die Nachweisgrenze dieser Methode liegt bei 0,01 IU/ml.

Seit März 2001 erfolgte die Bestimmung mit Hilfe des SERION ELISA classic Tests der Firma Virion\Serion. Die Nachweisgrenze bei diesem Test liegt bei 0,1 IU/ml.

Bei der Berechnung der geometrische Mittelwerte gingen Werte kleiner 0,1 bzw. größer 3 IU/ml als 0,1 bzw. 3 IU/ml in die Berechnung ein.

Tabelle 7 zeigt die empfohlene Vorgehensweise bezüglich einer Auffrischungsimpfung in Abhängigkeit vom Impftiter.

Tab. 7: Vorgehensweise bezüglich Tetanus-Auffrischungen bzw. Titerkontrollen in Abhängigkeit vom Impftiter

Messwert	Beurteilung des Impftiters
< 0,01 IU/ml	Kein Impfschutz, Grundimmunisierung empfohlen
0,01-0,1 IU/ml	Kein Impfschutz gewährleistet, Auffrischung empfohlen
0,11-0,5 IU/ml	Geringer Impfschutz, Auffrischung empfohlen
0,51-1,0 IU/ml	Ausreichender Impfschutz, Kontrolle in 2 Jahren
1,1-5,0 IU/ml	Langfristiger Impfschutz, Kontrolle in 5-10 Jahren
> 5 IU/ml	Langfristiger Impfschutz, Kontrolle in 10 Jahren

3. 3. 2. Diphtherie-AT

Die Diphtherie-AT Untersuchung wurde bis einschließlich Februar 2001 mit Hilfe eines Enzymimmunoassays der Firma IBL bestimmt. Die Nachweisgrenze dieser Methode liegt bei 0,007 IU/ml.

Seit März 2001 erfolgte die Bestimmung mit Hilfe des SERION ELISA classic Tests der Firma Virion\Serion. Die Empfindlichkeit dieses Tests liegt zwischen 0,05 und 2,0 IU/ml.

Bei der Berechnung der geometrische Mittelwerte gingen Werte kleiner 0,1 bzw. größer 2 IU/ml als 0,1 bzw. 2 IU/ml in die Berechnung ein.

In der Literatur (Virion\Serion) wird folgendes Vorgehen bezüglich einer Auffrischungsimpfung empfohlen (Tab. 8):

Tab. 8: Vorgehensweise bezüglich Diphtherie-Auffrischungen bzw. Titerkontrollen in Abhängigkeit vom Impftiter

Messwert	Beurteilung des Impftiters
< 0,1 IU/ml	Grundimmunisierung, anschließend Kontrolle
0,1-1,0 IU/ml	Impfschutz vorhanden, aber Auffrischung empfohlen
1,0-1,4 IU/ml	Auffrischung nach 5 Jahren
1,5-1,9 IU/ml	Auffrischung nach 7 Jahren
> 2 IU/ml	Auffrischung nach 10 Jahren

3. 3. 3. Poliomyelitis-Antikörper

Die Bestimmung der Poliomyelitis-AK erfolgte mittels Mikroneutralisationstest gemäß den Arbeitsvorschriften des nationalen Referenzzentrums für Poliomyelitis und Enteroviren am Robert Koch Institut. Eine Virusneutralisation in einer Serumverdünnung von 1:4 gilt als positiv.

3. 3. 4. Anti-HBs

Die Bestimmung des Anti-HBs-Titers wurde am immunchemischen Analysesystem „System Axsym“ der Firma Abbott durchgeführt. Die Nachweisgrenze dieser Methode liegt bei 10 U/l.

3. 4. Immunologische Parameter nach HSZT

3. 4. 1. Bestimmung der immunologischen Parameter nach HSZT

Die Bestimmung der Anzahl der CD19⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ und CD 16⁺/56⁺ Werte wurde mittels FACS-Analyse am Hämatologischen Labor der Kinderklinik Jena durchgeführt.

Verwendete Durchflußzytometer:

- Bis April 2002: EPICS Profile II (Coulter Electronics GmbH, Krefeld)
- Ab Mai 2002: EPICS XL-MCL (Beckmann Coulter, Krefeld)

Verwendete Antikörper:

- CD 20 – FITC (Dakocytomation)
- CD 19 – PE (Dakocytomation)
- CD 3 – FITC (Dakocytomation)
- CD 4 – PE (Dakocytomation)
- CD 8 – PE (Sigma)
- CD 16/56 – PE (BeckmanCoulter)

(FITC = Fluoresceinisothiocyanat, PE = Phycoerythrin)

Tabelle 9 fasst die Normwerte der einzelnen Lymphzytensubpopulationen zusammen.

Tab. 9: Normwerte der Lymphozytensubpopulationen

Zellen	Absolut [Gpt/l]	Prozent [%]
CD 3	0,07 bis 4	60 bis 85
CD 4	0,3 bis 2	29 bis 59
CD 8	0,2 bis 1,8	19 bis 48
CD 19	0,2 bis 1,6	7 bis 23
NK-Zellen	0,09 bis 1	6 bis 29

Das Verhältnis CD 4/ CD 8 sollte im Bereich zwischen 0,6 und 2,8 liegen

3. 4. 2. Kinetik der Lymphozytensubpopulationen nach HSZT

Die Kinetik der Lymphozytensubpopulationen wurde über einen Zeitraum von 60 Monaten beobachtet.

Tab. 10 veranschaulicht die Anzahl der untersuchten Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten. Jede Untersuchung schließt die Bestimmung der CD19⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ und CD16⁺/56⁺ Zellen mit ein.

Tab. 10: Anzahl der untersuchten Patienten im Hinblick auf ihre Lymphozytensubpopulationen (CD19⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺/56⁺) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach HSZT

Monate nach HSZT	Gesamtes Patientenkollektiv	Allogen	Autolog
3	33	21	12
6	43	30	13
12	43	31	12
18	46	33	13
24	49	34	15
30	40	26	14
36	33	21	12
48	28	20	8
60	15	11	4

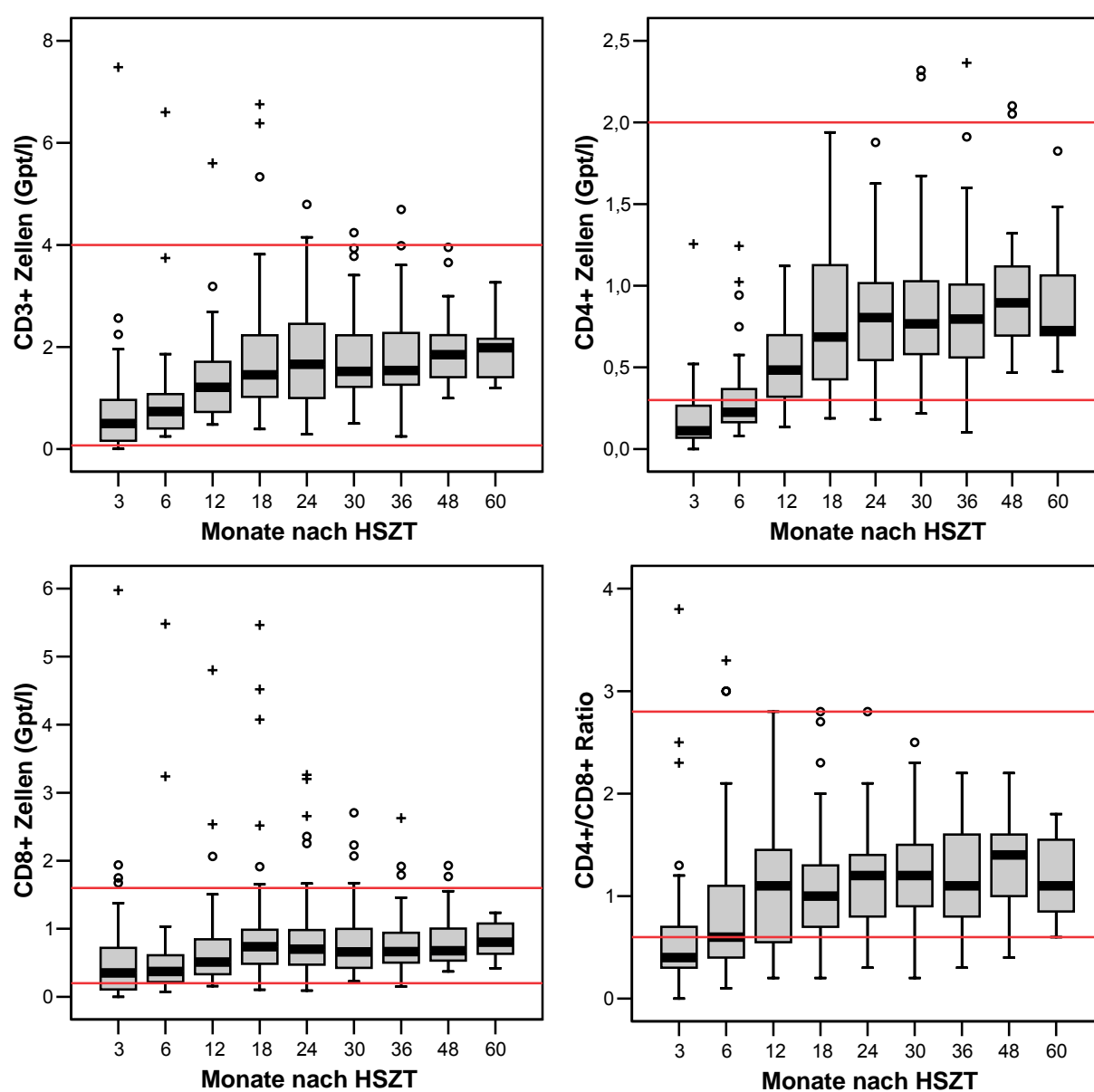
3. 4. 3. Methodische Grundlagen für die statistische Auswertung

Der Vergleich der Werte der Lymphozytensubpopulationen zwischen den beiden Transplantationsgruppen und zwischen den einzelnen Zeitpunkten nach Transplantation erfolgte mit Hilfe des U-Test nach Mann und Withney.

4. Ergebnisse

4. 1. Immunrekonstitution

Abb. 2 zeigt die Kinetik der Lymphozytensubpopulationen und das Verhältnis der $CD4^+/CD8^+$ Ratio zu den jeweiligen Zeitpunkten nach HSZT aller untersuchten Patienten unabhängig von der Transplantationsart. Zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Immunrekonstitution zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe. Zwischen PBSZT und KMT wurde nicht differenziert.



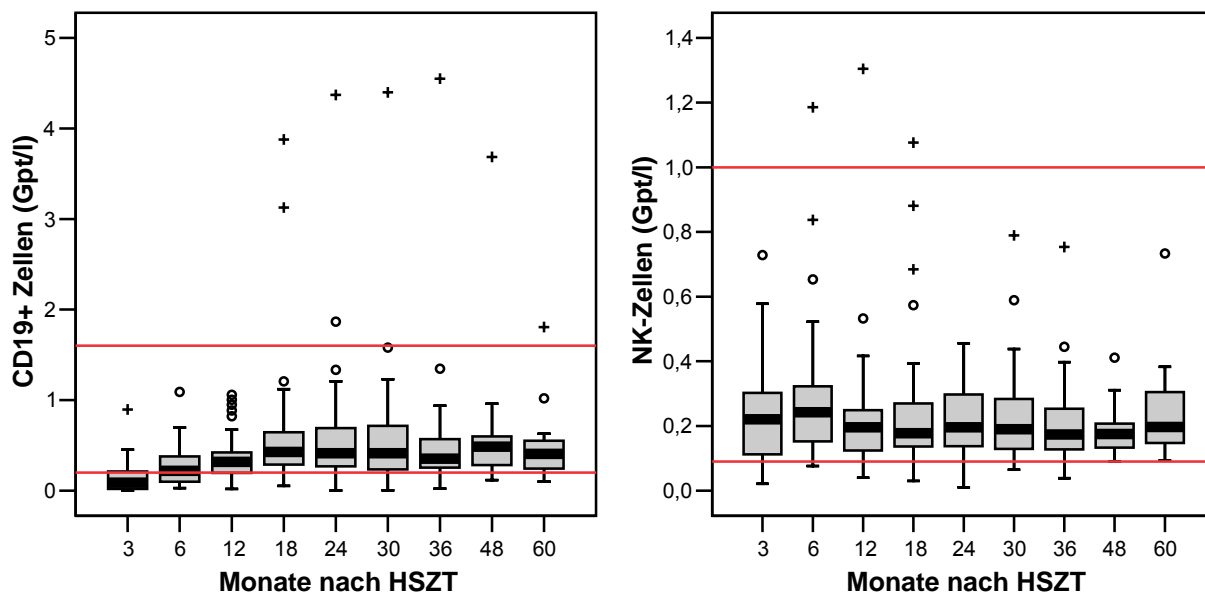


Abb. 2: Darstellung der Kinetik der Lymphozytensubpopulationen und des Verhältnisses der $CD4^+/CD8^+$ Ratio zu den jeweiligen Zeitpunkten nach HSZT aller untersuchten Patienten unabhängig von der Transplantationsart. Die roten Linien bezeichnen die obere und untere Grenze der Normalwerte.

° Werte, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind

+ Werte, die mehr als 3 Balkenlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind

Vergleicht man die Absolutwerte der Lymphozytensubpopulationen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Withney ergab sich für die $CD4^+$ und $CD19^+$ Zellen zwischen dem 3. und 6., zwischen dem 6. und 12. und zwischen dem 12. und 18. Monat nach HSZT ein signifikanter Anstieg. Ein signifikanter Anstieg der $CD3^+$ Zellen konnte zwischen dem 6. und 12. und zwischen dem 12. und 18. Monat nach HSZT verzeichnet werden. Während die Zellanzahl an $CD8^+$ Zellen einmalig im 6. Monat nach HSZT signifikant zunahm, konnte bei den NK-Zellen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Anstieg der Zellzahl beobachtet werden.

4. 2. Tetanus-Impfung

4. 2. 1. Kinetik des Tetanus-AT nach Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 40 IE

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle hier aufgeführten Patienten in kompletter Remission. Die Gabe von IVIG war vollständig abgeschlossen. Patient 197 wurde während den ersten drei Tetanus-Impfungen noch immunsuppressiv behandelt. Während der 3. und 4. Impfung erhielt er aufgrund von neu aufgetretener Knocheninfarkte für 5 Monate Prednisolon und Azathioprin. Patient 346 erhielt zwischen der 3. und 4. Impfung 2 Wochen Prednisolon und eine 4-malige Gabe von Rituximab. Wegen einer Adrenoleukodystrophie erhielt Patient 337 während der gesamten Immunisierung als Dauertherapie Fludro- und Hydrocortison. Die Patienten 274 und 287 erhielten während der Zeit der Reimmunisierung einmalig eine Substitution mit IVIG. Es gehen jedoch keine Werte in die Darstellung ein, die in unmittelbarer Nähe zu diesem Zeitpunkt bestimmt wurden.

Zum Zeitpunkt der ersten Tetanus-Impfung lagen die Titer von 7 der 29 untersuchten Patienten unter der angenommenen Schutzwelle von 0,1 IU/ml. 19 Patienten erreichten Werte im Bereich von $> 0,1$ bis 1 IU/ml und 3 Patienten wiesen Werte > 1 IU/ml auf.

Nach der ersten Immunisierung lagen alle Werte oberhalb der Schutzwelle. Während 6 Patienten einen Antitoxinanstieg erreichten, zeigte 1 Patient einen leichten Abfall des bereits vor Immunisierungsbeginn deutlich positiven Wertes. 1 Patient wies einen identischen Wert zum Vorwert auf. Bei einem Patienten lagen keine Vorwerte vor. Insgesamt erreichten 3 Patienten Werte zwischen $> 0,1$ und 1 IU/ml und 6 Patienten Werte > 1 IU/ml.

Nach der zweiten Impfung befanden sich alle Werte der 17 untersuchten Patienten oberhalb der angenommenen Schutzwelle von 0,1 IU/ml. 5 Patienten wiesen Werte im Bereich von $> 0,1$ bis 1 IU/ml und 12 Patienten von > 1 IU/ml auf. Bei 13 dieser genannten Patienten wurden keine Werte nach der ersten Impfung bestimmt. Im Vergleich zum Antitoxinwert vor Immunisierung reagierten 12 Patienten mit einem Antitoxinanstieg, ein Patient zeigte einen geringen Titerabfall, wobei sich dieser noch deutlich im positiven Bereich befand. Bei den 4 restlichen Patienten zeigte 1 Patient einen Anstieg der Werte, 1 Patient behielt den gemessenen Höchstwert von 3 IU/ml bei, und 2 Patienten zeigten einen kontinuierlichen Abfall der Werte.

Nach der dritten Impfung befanden sich die Werte von 27 Patienten oberhalb von 1 IU/ml, ein Patient zeigte einen Wert von genau 1 IU/ml. 11 Patienten reagierten mit einem Anstieg des Antitoxinwertes, bei 3 Patienten blieb der gemessene Höchstwert von 3 IU/ml konstant, 1 Patient zeigte keine Wertänderung und 2 Patienten zeigten einen leichten Abfall der Werte, wobei diese sich noch oberhalb von 1 IU/ml befanden. Bei weiteren 11 untersuchten Patienten wurde kein Wert nach der ersten und/oder nach der zweiten Impfung bestimmt. Sie zeigten jedoch alle einen Anstieg im Vergleich zu ihren Vorwerten.

Nach der vierten Impfung erreichten 19 Patienten Antitoxinwerte > 1 IU/ml, 1 Patient wies einen Wert von genau 1 IU/ml auf. Insgesamt blieb bei 9 Patienten der Höchstwert von 3 IU/ml konstant, 6 Patienten reagierten mit einem nochmaligen geringen Anstieg der Werte, bei einem Patienten blieb der Vorwert unverändert und 2 Patienten zeigten einen geringen Titerabfall. Bei 2 Patienten wurden die Vorwerte letztmals nach der ersten Impfung bestimmt, 1 Patient erlangte schon zu diesem Zeitpunkt den Höchstwert von 3 IU/ml und konnte diesen beibehalten. Der andere zeigte einen Anstieg von ursprünglich 0,24 IU/ml auf 3 IU/ml.

Allogene Transplantationsgruppe ohne akute und/ oder chronische GvHD

Bei Betrachtung der Abb. 3 zeigt sich, dass alle Patienten nach HSZT einen niedrigen Tetanus-AT-Spiegel aufwiesen, jedoch lediglich 2 Patienten bei Immunisierungsbeginn unter der Schuttschwelle von $< 0,1$ IU/ml lagen. Patient 266 besaß zwar Werte im schützenden Bereich, zeigte jedoch als einziger Patient keine Kinetik des Tetanus-AT-Wertes nach den einzelnen Impfungen. (Abb. 3, Tab. 11)

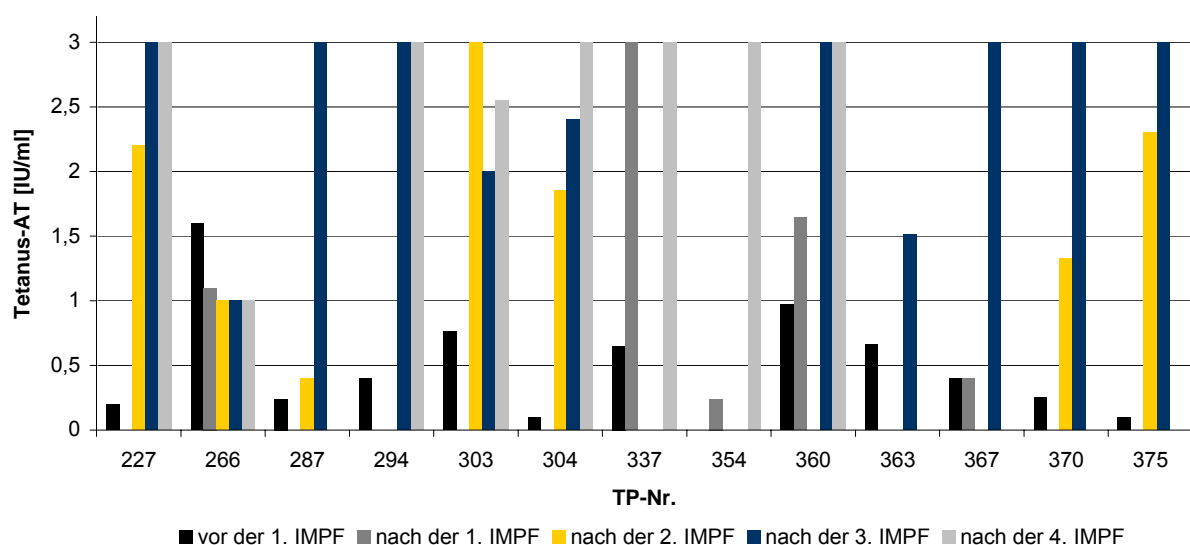


Abb. 3: Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.
 - Allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD -
 Werte $< 0,1$ bzw. > 3 IU/ml werden als 0,1 bzw. 3 IU/ml dargestellt.
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 11: Tetanus-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.
 - Allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD -
 IMPF = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
227	0,2			2,2	2	≥ 3	6	≥ 3	5
266	1,6	1,1	2	1	2	1	4	1	10
287	0,24			0,4	1	≥ 3	3		
294	0,4					≥ 3	2	≥ 3	23
303	0,76			≥ 3	3	2	6	2,55	11
304	< 0,1			1,85	2	2,4	5	≥ 3	6
337	0,65	≥ 3	2					≥ 3	1
354		0,24	2					≥ 3	7
360	0,97	1,64	4			≥ 3	4	≥ 3	3
363	0,66					1,51	5		
367	0,4	0,4	1			≥ 3	6		
370	0,25			1,33	2	≥ 3	5		
375	< 0,1			2,3	1	≥ 3	4		

Allogene Transplantationsgruppe mit akuter und/oder chronischer GvHD

In der allogenen Transplantationsgruppe mit akuter und/oder chronischer GvHD lagen vor Immunisierungsbeginn 4 Patienten mit ihren Tetanus-AT-Werten unter der Schuttschwelle. Der höchste Wert vor der ersten Impfung betrug 0,48 IU/ml. Nach der dritten Tetanus Impfung erreichten alle Patienten einen Tetanus-AT-Wert > 1 IU/ml (Abb. 4, Tab. 12).

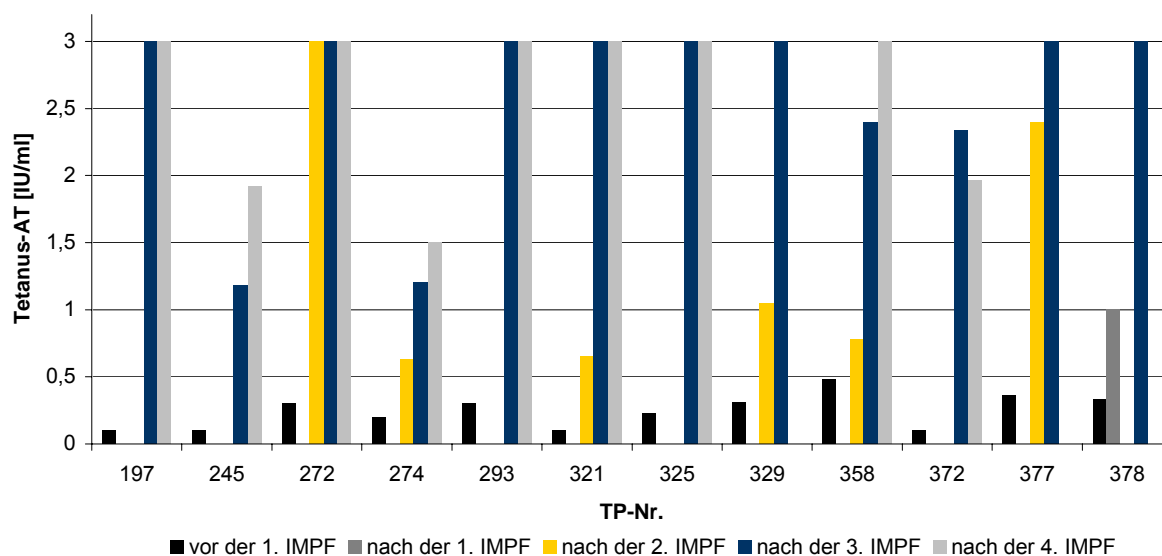


Abb. 4: Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.
 - Allogene Transplantationsgruppe mit akuter und/oder chronischer GvHD -
 Werte < 0,1 bzw. > 3 IU/ml werden als 0,1 bzw. 3 IU/ml dargestellt.
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 12: Tetanus-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.
 - Allogene Transplantationsgruppe mit akuter und/oder chronischer GvHD-
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
197	< 0,1					≥ 3	3	≥ 3	17
245	< 0,1					1,18	6	1,92	1
272	0,3			≥ 3	1	≥ 3	4	≥ 3	7
274	0,2			0,63	4	1,2	6	1,5	4
293	0,3					≥ 3	2	≥ 3	6
321	< 0,1			0,65	1	≥ 3	2	≥ 3	7
325	0,223					≥ 3	3	≥ 3	5
329	0,31			1,05	2	≥ 3	5		
358	0,48			0,78	1	2,4	6	≥ 3	6
372	< 0,1					2,34	5	1,96	3
377	0,36			2,4	1	≥ 3	2		
378	0,33	1	1			≥ 3	3		

Autologe Transplantationsgruppe

Das Säulendiagramm zeigt, dass es auch nach allogener HSZT zum Verlust des Impfschutzes gegenüber Tetanus kommen kann. Eine einheitliche Impfantwort war nicht zu beobachten. (Abb. 5, Tab. 13)

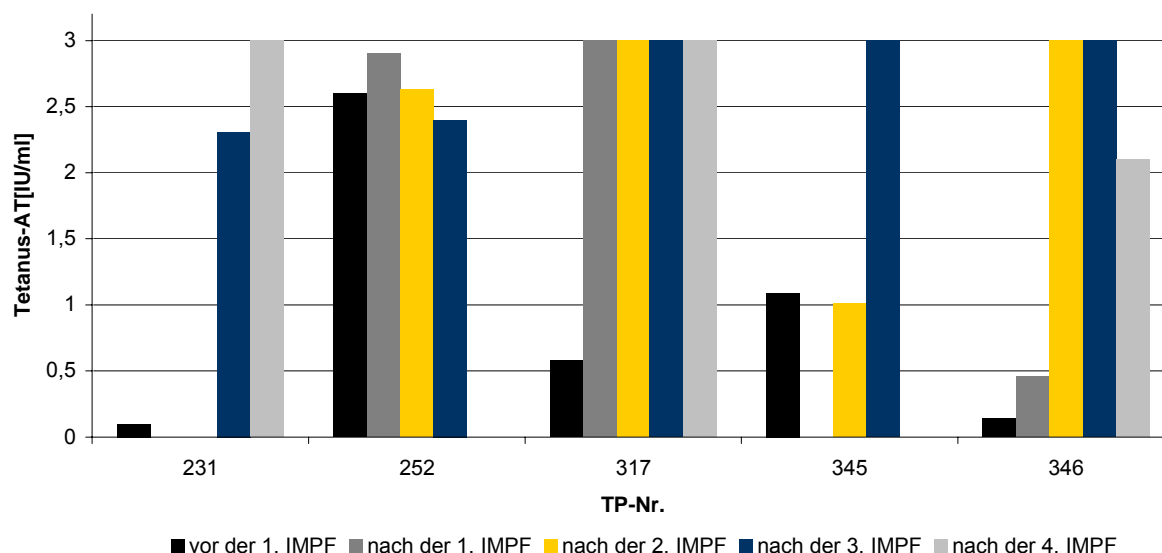


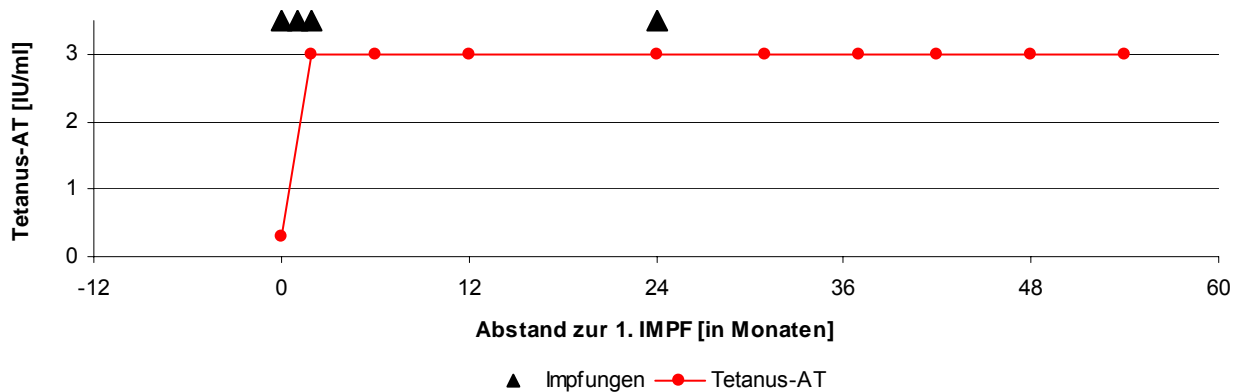
Abb. 5: Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.
 - Autologe Transplantationsgruppe -
 Werte < 0,1 bzw. > 3 IU/ml werden als 0,1 bzw. 3 IU/ml dargestellt.
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 13: Tetanus-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.
 - Autologe Transplantationsgruppe -
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

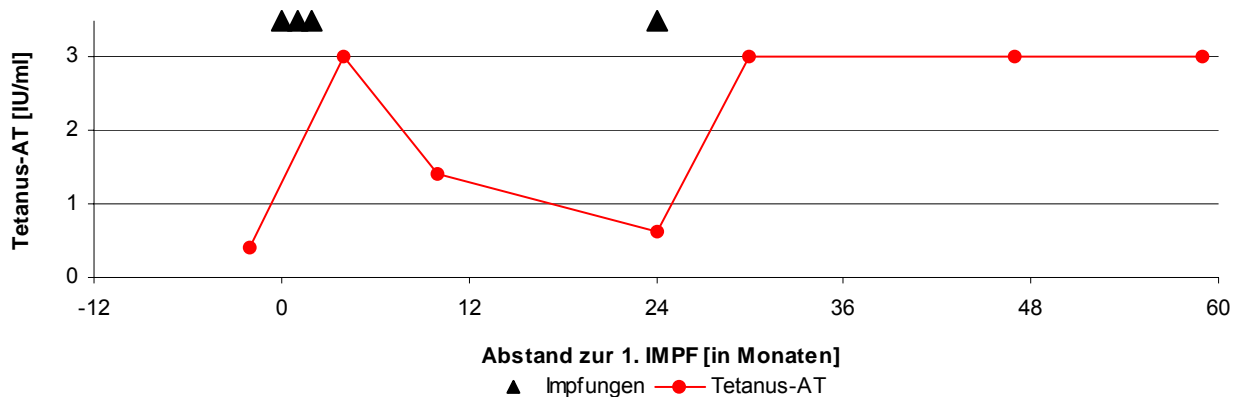
TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
231	< 0,1					2,31	1	≥ 3	35
252	2,6	2,9	5	2,63	6	2,4	9		
317	0,58	≥ 3	1	≥ 3	2	≥ 3	3	≥ 3	2
345	1,09			1,01	1	≥ 3	3		
346	0,14	0,46	3	≥ 3	1	≥ 3	3	2,1	4

Abb. 6 zeigt beispielhaft an den Patienten 272, 294 und 325 die uneinheitliche Kinetik der Tetanus-AT-Werte nach den einzelnen Tetanus-Impfungen. Trotz Erreichen eines Wertes > 3 IU/ml nach der dritten Impfung fielen bei einigen Patienten die Werte erneut ab, um nach der vierten Impfung einen konstanten Wert > 3 IU/l zu erreichen. Andere Patienten wiesen bereits nach der 3. Impfung einen konstanten Wert > 3 IU/ml auf.

Kinetik des Tetanus-AT (TP-Nr. 272)



Kinetik des Tetanus-AT (TP-Nr. 294)



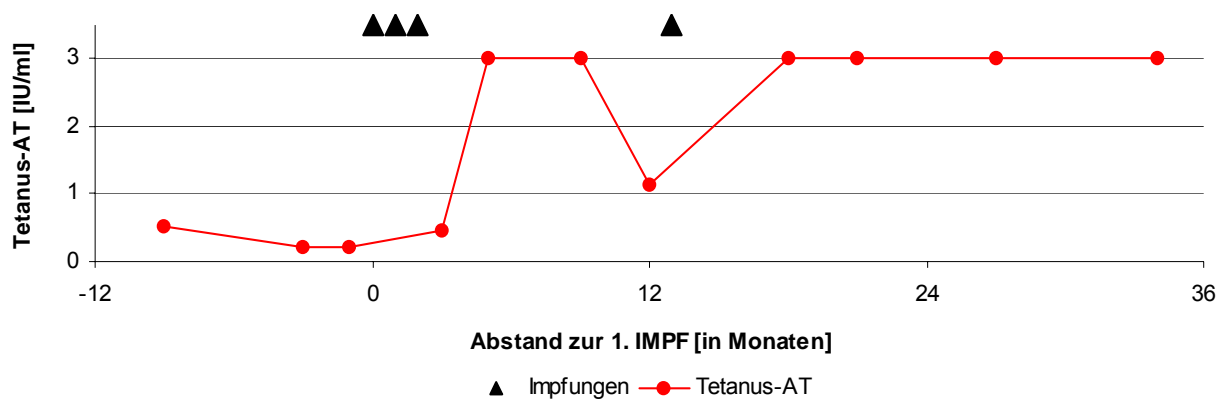
Kinetik des Tetanus-AT (TP-Nr. 325)

Abb. 6: Kinetik des Tetanus-AT am Beispiel der Patienten 272, 294 und 325.
 Werte < 0,1 bzw. > 3 IU/ml werden als 0,1 bzw. 3 IU/ml dargestellt.
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

4. 2. 2. Kinetik des Tetanus-AT nach Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen mit einem Tetanustoxoidgehalt von 20 IE

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie und Gabe von IVIG war bei allen Patienten abgeschlossen. Die Patienten 207 und 330 erhielten während der Reimmunisierungsphase einmalig IVIG. Zu dieser Zeit wurden jedoch keine Tetanus-AT-Werte bestimmt. Patient 265 entwickelte nach der HSZT eine Myasthenia gravis. Zu Therapiebeginn war seine Grundimmunisierung seit 7 Monaten beendet.

Zum Zeitpunkt der ersten Wiederholungsimpfung lagen 4 der 7 untersuchten Patienten mit ihrem Tetanus-AT-Spiegel unter dem angenommenen Schutzwert von 0,1 IU/ml. Patient 176 wies 14 Monate nach HSZT vor der ersten Impfung einen Wert von 0,19 IU/ml auf. Patient 207 erreichte 24 Monate nach HSZT mit 0,15 IU/ml ebenfalls einen Wert oberhalb der Schutzwelle. Patient 249 wies 14 Monate nach HSZT noch einen Wert von 0,9 IU/ml auf. Patient 202 zeigte nach der ersten Impfung keinen Anstieg des Tetanus-AT-Wertes über die Schutzwelle. Patient 265 reagierte mit einem geringen Titeranstieg. Patient 249 erreichte mit 0,7 IU/ml einen Titer oberhalb der Schutzwelle von 0,1 IU/ml, jedoch zum Vorwert einen Abfall.

Nach der zweiten Impfung erreichten alle 4 untersuchten Patienten einen Wert > 0,1 IU/ml. 3 Patienten wiesen Werte > 1 IU/ml auf, Patient 123 erreichte ein Tetanus-AT-Wert von 0,81 IU/ml.

Ausgenommen Patient 265, der nach der vierten Impfung erstmals einen Antitoxintiter

> 1 IU/ml erreichte, zeigten alle untersuchten Patienten nach der dritten Impfungen einen Titer von > 1 IU/ml. Zu beachten ist, dass Patient 265 zu Zeitpunkt der Antitoxinwertbestimmung nach der vierten Tetanus-Impfung bereits seit 4 Monaten mit IVIG und Prednisolon behandelt wurde (Abb. 7, Tab. 14).

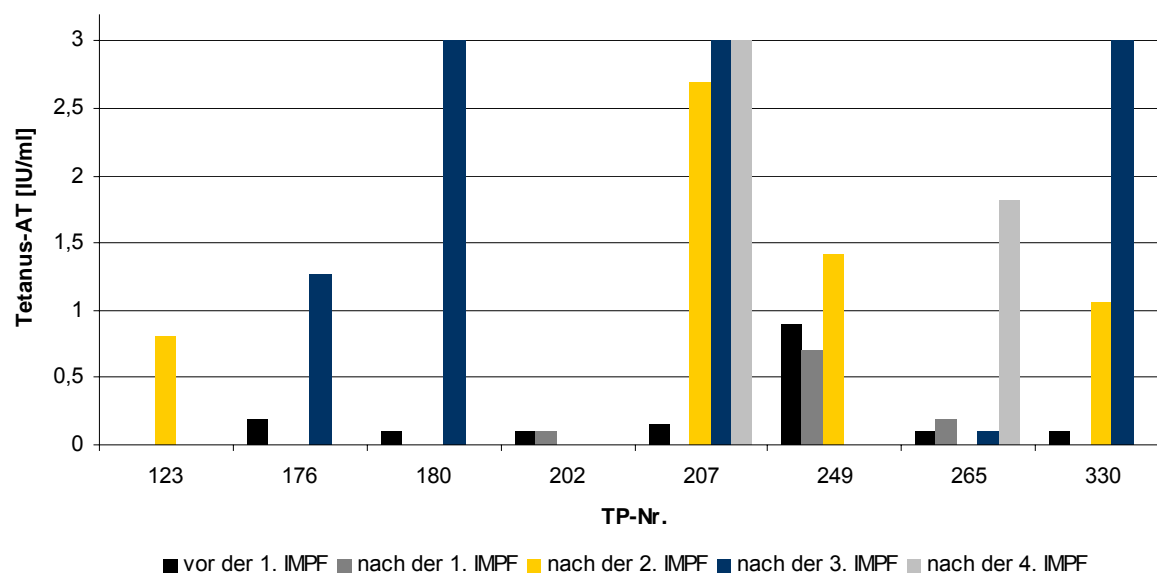


Abb. 7: Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen.
Werte < 0,1 bzw. > 3 IU/ml werden als 0,1 bzw. 3 IU/ml dargestellt.
IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 14: Tetanus-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen.
IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
123				0,81	10				
176	0,19					1,26	5		
180	< 0,1					≥ 3	3		
202	< 0,1	< 0,1	6						
207	0,15			2,7	4	≥ 3	3	≥ 3	44
249	0,9	0,7	2	1,42	7				
265	< 0,1	0,2	2			< 0,1	7	1,82	11
330	< 0,1			1,06	4	≥ 3	6		

4. 2. 3. Kinetik des Tetanus-AT nach Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Tetanustoxoidgehalt

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie war mit Ausnahme der Patienten 96 und 129 abgeschlossen. Patient 96 erhielt während der gesamten Grundimmunisierung, Patient 129 zum Zeitpunkt der zweiten Impfstoffgabe Immunsuppressiva. Patient 117 erkrankte nach Abschluss der Grundimmunisierung an einem Rezidiv, die Boosterung mit der vierten Impfung erfolgte nach Beendigung der Rezidivtherapie. Die Rezidivtherapie des Patienten 152 war zu Immunisierungsbeginn vollständig abgeschlossen. Patient 120 erkrankte nach Abschluss der Immunisierung an einem Zweitmalignom. Werte, die nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt wurden, gehen nicht in die weitere Darstellung mit ein.

Zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung der Antitoxinwerte vor Immunisierungsbeginn lagen 7 der 10 untersuchten Patienten unterhalb der Schutzwelle.

Nach der ersten Tetanus-Impfung wiesen 4 von 5 Patienten schützende Tetanus-AT-Werte auf. Patient 184 zeigte im Gegensatz zu den anderen Patienten keinen Anstieg, sondern einen Abfall des Titers im Vergleich zum Vorwert. Patient 152, der vor Immunisierungsbeginn noch einen Wert im Schutzbereich aufgewiesen hatte, erreichte diesen nach der ersten Impfung nicht mehr.

Nach der zweiten Impfung zeigten alle 9 Patienten Werte oberhalb der Schutzwelle.

Nach der dritten Impfung wiesen alle 12 untersuchten Patienten einen Tetanus-AT-Wert > 1 IU/ml auf. Bei 6 Patienten waren keine Vorwerte bestimmt worden. Aus der Gruppe der anderen 6 Patienten reagierten 3 mit einem Anstieg des Antitoxinspiegels, 3 Patienten hielten den messbaren Höchstwert von 3 IU/ml konstant.

Auf die vierte Impfung reagierten 2 Patienten mit einem weiteren Anstieg des Tetanus-AT-Wertes, 3 Patienten behielten den Höchstwert bei und 1 Patient zeigte einen Titerabfall, wobei jedoch beachtet werden muss, dass dieser Wert erst 28 Monate nach der vierten Impfung bestimmt wurde (Abb. 8, Tab. 15).

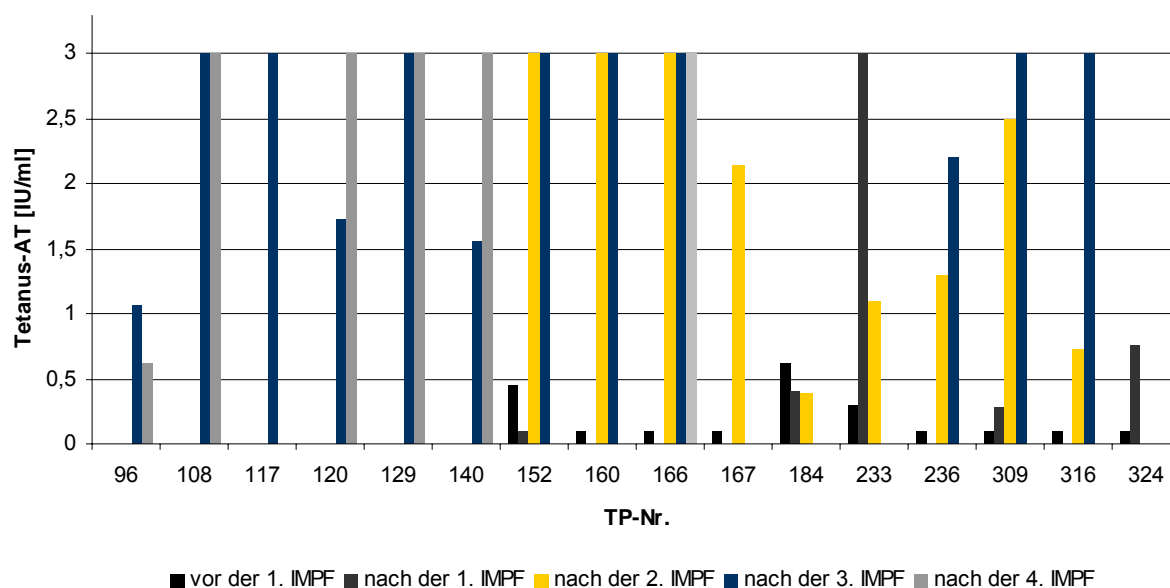


Abb. 8: Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Tetanustoxoidgehalt.
 Werte < 0,1 bzw. > 3 IU/ml werden als 0,1 bzw. 3 IU/ml dargestellt.
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 15: Tetanus-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Tetanustoxoidgehalt.
 IMPF = Impfungen, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
96						1,06	12	0,62	28
108						≥ 3	6	≥ 3	6
117						≥ 3	7	≥ 3	3
120						1,72	9	≥ 3	11
129						≥ 3	17	≥ 3	16
140						1,56	2	≥ 3	8
152	0,45	< 0,1	4	≥ 3	6	≥ 3	6		
160	< 0,1			≥ 3	3	≥ 3	10		
166	< 0,1			≥ 3	2	≥ 3	24	≥ 3	8
167	< 0,1			2,15	3				
184	0,62	0,4	8	0,39	14				
233	0,3	≥ 3	2	1,1	8				
236	< 0,1			1,3	4	2,2	4		
309	< 0,1	0,28	3	2,5	2	≥ 3	2		
316	< 0,1			0,73	10	≥ 3	3		
324	< 0,1	0,76	1						

4. 2. 4. Gesamtverteilung des Tetanus-AT vor und nach den einzelnen Impfungen unabhängig vom verwendeten Impfpräparat

Bereits nach der zweiten Impfung befanden sich 100% der untersuchten Tetanus-AT-Werte im Schutzbereich. Nach der dritten Impfung wies Patient 265 als einziger Patient einen Wert unterhalb der Schuttschwelle auf. Eine Bestimmung des Tetanus-AT-Wertes nach der zweiten Impfung war bei diesem Patienten nicht erfolgt. Der Anteil der Werte > 1 IU/ml wuchs nach jeder Impfung stetig an. Während nach der zweiten Impfung 73,3% der Werte im Bereich > 1 IU/ml lagen, waren es nach der dritten Impfung 95,6% (Abb. 9).

In Tab. 16 wird eine Unterteilung der einzelnen Transplantationsgruppen vorgenommen. Die geringe Patientenzahl schließt einen statistisch fundierten Vergleich der Impfantwort zwischen den jeweiligen Transplantationsgruppen aus. Deutlich signifikante Unterschiede sind nicht zu erkennen.

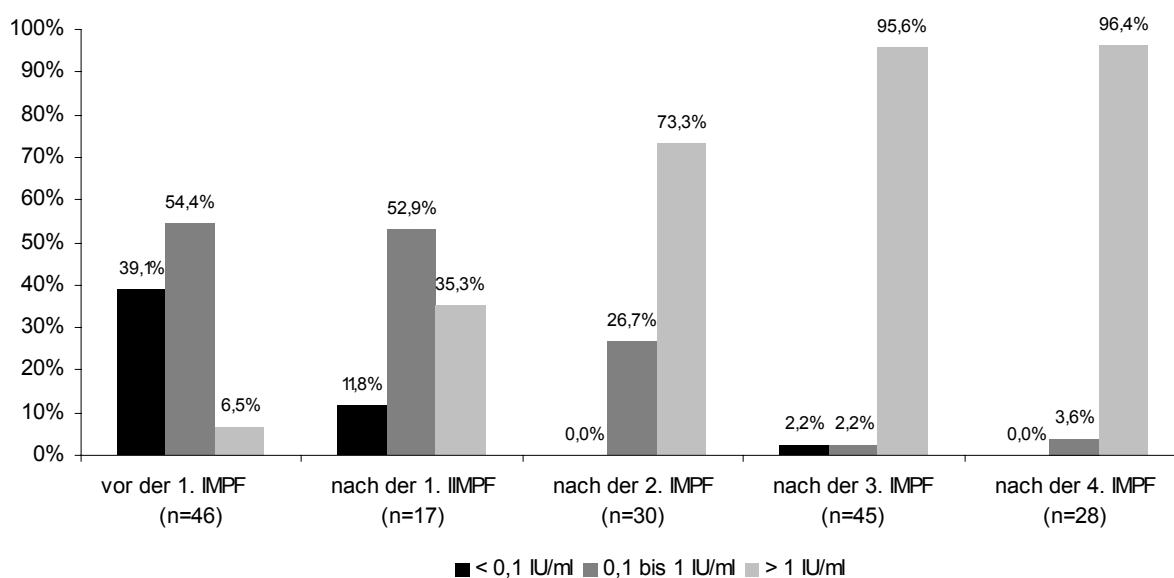


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Patienten und deren Tetanus-AT-Werte nach HSZT und Reimmunisierung.

IMPF = Impfung, n = Anzahl der untersuchten Tetanus-AT-Werte (entspricht der Patientenzahl)

Tab. 16: Prozentuale Verteilung der Patienten und deren Tetanus-AT-Werte nach HSZT und Reimmunisierung. Unterteilt nach Transplantationsgruppen.
 IMPF = Impfung, n = Patientenanzahl

Autologe Transplantationsgruppe	< 0,1 IU/ml	0,1 bis 1 IU/ml	> 1 IU/ml
vor der 1. IMPF (n = 15)	46,7 %	40 %	13,3 %
nach der 1. IMPF (n = 8)	12,5 %	50 %	37,5 %
nach der 2. IMPF (n = 11)	0 %	27,3 %	72,7 %
nach der 3. IMPF (n = 13)	0 %	0 %	100 %
nach der 4. IMPF (n = 6)	0 %	0 %	100 %
Allogene Transplantationsgruppe			
vor der 1. IMPF (n = 31)	35,5 %	61,3 %	3,2 %
nach der 1. IMPF (n = 9)	11,1 %	55,6 %	33,3 %
nach 2. der IMPF (n = 19)	0 %	26,3 %	73,7 %
nach 3. der IMPF (n = 32)	3,1 %	3,1 %	93,8 %
nach 4. der IMPF (n = 22)	0 %	4,5 %	95,5 %

4. 3. Diphtherie-Impfung

4. 3. 1. Kinetik des Diphtherie-AT nach Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen mit mindestens 4 Antigenkomponenten und einem Diphtheriegehalt von mindestens 20 IE

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie und Gabe von IVIG war bei allen Patienten zu Beginn der Immunisierung abgeschlossen. Lediglich Patient 197 wurde noch während der ersten drei Diphtherie-Impfungen aufgrund einer chronischen GvHD immunsuppressiv behandelt. Patient 197 erhielt außerdem im Zeitraum zwischen der dritten und vierten Impfung aufgrund neu aufgetretener Knocheninfarkte für 5 Monate Prednisolon und Azathioprin. Patient 346 erhielt während der dritten und vierten Impfung für 2 Wochen Prednisolon und eine viermalige Gabe von Rituximab. Wegen einer Adrenoleukodystrophie erhielt Patient 337 während der gesamten Immunisierung als Dauertherapie Fludro- und Hydrocortison. Die Patienten 274 und 287 erhielten jeweils einmalig eine erneute Gabe von IVIG. Es gehen jedoch keine Werte in die Darstellung ein, die in unmittelbarer Nähe zu dieser Immunglobulingabe abgenommen wurden.

Zum Zeitpunkt der ersten Impfung lagen 22 Patienten unter dem angenommenen Schutzwert von 0,1 IU/ml. 7 Patienten wiesen Werte über der Schutzwelle auf, wobei alle Werte

< 1 IU/ml waren. Bei einem Patienten wurde kein Diphtherie-AT-Wert vor der ersten Impfung erfasst.

Nach der ersten Impfung besaßen alle 9 untersuchten Patienten einen Diphtherie-AT-Wert > 0,1 IU/ml, wobei 7 Patienten Werte im Bereich von > 0,1 bis 1 IU/ml und 2 Patienten Werte > 1 IU/ml aufwiesen. Die Ausgangswerte bei 5 dieser 9 Patienten lagen bereits über der Schuttschwelle, der höchste Ausgangswert betrug 0,27 IU/ml. Während bei 4 dieser 5 Patienten ein weiterer Anstieg verzeichnet werden konnte, zeigte ein Patient einen Abfall des Antitoxingehaltes.

Auf die zweite Immunisierung reagierten 15 der 17 untersuchten Patienten mit einem Antitoxinwert oberhalb der Schuttschwelle. 6 Patienten zeigten Werte im Bereich von > 0,1 bis 1 IU/ml, 9 Patienten wiesen Diphtherie-AT-Werte > 1 IU/ml auf. Patient 274 zeigte einen Monat nach der Impfung einen Wert von < 0,1 IU/ml. Patient 252, der 5 Monate nach der ersten Impfung noch einen Antitoxinwert von 0,24 IU/ml erreichte, wies 6 Monate nach der zweiten Impfung einen Wert von < 0,1 IU/ml auf.

Nach der dritten Diphtherie-Impfung erreichten 26 von 28 untersuchten Patienten einen Diphtherie-AT-Wert > 0,1 IU/ml. 7 Patienten wiesen eine Diphtherie-AT-Wert im Bereich von > 0,1 bis 1 IU/ml auf, 19 Patienten einen Wert > 1 IU/ml. Die Patienten 274 und 325 zeigten nach der dritten Impfung keinen Anstieg über die Schuttschwelle.

Nach der vierten Diphtherie Impfung wiesen alle 19 untersuchten Patienten einen Antitoxingehalt oberhalb der Schuttschwelle auf, wobei 2 Patienten Werte im Bereich von > 0,1 bis 1 IU/ml und 17 Patienten Werte > 1 IU/ml aufwiesen.

Allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD

Bei der Betrachtung des Säulendiagramms in Abb. 10 zeigt sich, dass mit Ausnahme des Patienten 266 alle Patienten nach der Grundimmunisierung und einmaliger Boosterung einen Diphtherie-AT-Wert > 1 IU/ml aufwiesen (Abb. 10, Tab. 17). Bereits nach der dritten Impfung erreichten alle untersuchten Patienten mit Ausnahme des oben genannten Patienten 266 einen Wert im sicheren Schutzbereich von > 1 IU/ml. Auf die erste bzw. zweite Impfung sprachen zwar alle untersuchten Patienten an, zeigten jedoch auch noch Antikörperspiegel im relativen Schutzbereich von > 0,1 bis 1 IU/ml.

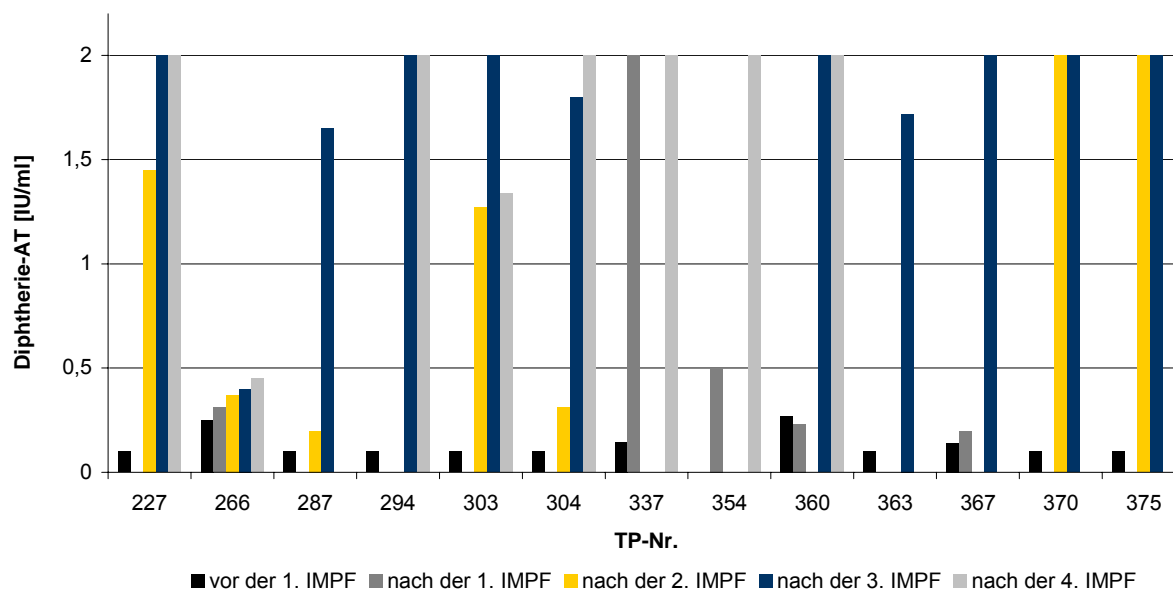


Abb. 10: Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.

- Allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD -

Werte < 0,1 bzw. > 2 IU/ml werden als 0,1 bzw. 2 IU/ml dargestellt.

IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 17: Diphtherie-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.

- Allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD-

IMPF = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
227	< 0,1			1,45	2	≥ 2	6	≥ 2	5
266	0,25	0,31	2	0,37	2	0,4	4	0,45	12
287	< 0,1			0,2	1	1,65	3		
294	< 0,1					≥ 2	2	≥ 2	23
303	< 0,1			1,27	2	≥ 2	15	1,34	11
304	< 0,1			0,31	2	1,8	5	≥ 2	6
337	0,144	≥ 2	2					≥ 2	1
354		0,5	2					≥ 2	7
360	0,27	0,23	4			≥ 2	4	≥ 2	3
363	< 0,1					1,75	5		
367	0,14	0,2	1			≥ 2	6		
370	< 0,1			≥ 2	2	≥ 2	5		
375	< 0,1			≥ 2	1	≥ 2	4		

Allogene Transplantationsgruppe mit akuter und/oder chronischer GvHD

In der Transplantationsgruppe mit GvHD besaßen alle Patienten, die eine vierte Impfung erhielten, einen Diphtherie-AT-Wert > 1 IU/ml. Die beiden Patienten 245 und 329, welche nach der dritten Impfung noch Werte < 1 IU/ml aufwiesen, erhielten keine weitere Impfung. Die Säulendiagramme der Patienten 272, 274, 293 und 325 zeigen, dass in einigen Fällen zum Erlangen eines sicheren Impftiters eine vierte Impfung notwendig war (Abb. 11, Tab. 18).

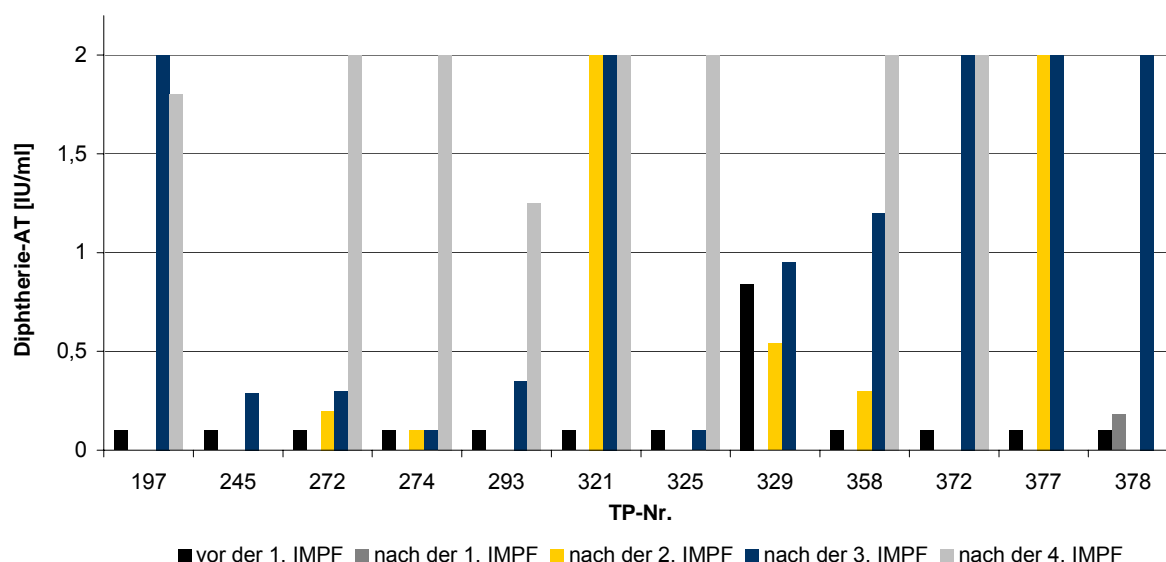


Abb. 11: Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.

- Allogene Transplantationsgruppe mit GvHD -

Werte $< 0,1$ bzw. > 2 IU/ml werden als 0,1 bzw. 2 IU/ml dargestellt.

IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 18: Diphtherie-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.

- Allogene Transplantationsgruppe mit GvHD-

IMPF = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
197	$< 0,1$					≥ 2	3	1,8	17
245	$< 0,1$					0,29	6		
272	$< 0,1$			0,2	1	0,3	4	≥ 2	7
274	$< 0,1$			$< 0,1$	1	$< 0,1$	6	≥ 2	4
293	$< 0,1$					0,35	2	1,25	6
321	$< 0,1$			≥ 2	1	≥ 2	2	≥ 2	7
325	$< 0,1$					$< 0,1$	1	≥ 2	5
329	0,84			0,54	2	0,95	5		
358	$< 0,1$			0,3	1	1,2	6	≥ 2	6
372	$< 0,1$					≥ 2	5	≥ 2	3
377	$< 0,1$			≥ 2	1	≥ 2	2		
378	$< 0,1$	0,18	1			≥ 2	3		

Autologe Transplantationsgruppe

In der autologen Transplantationsgruppe besaßen die beiden Patienten 231 und 252 nach der dritten Impfung noch keinen Diphtherie-AT-Wert > 1 IU/ml. Während Patient 231 nach der vierten Impfung einen sicheren Impfschutz aufweisen konnte, erhielt Patient 252 bis zum jetzigen Zeitpunkt keine vierte Diphtherie-Impfung. Die Werte der 3 weiteren Impfungen lagen bereits nach der ersten bzw. zweiten Impfung im sicher schützenden Antitoxinbereich von > 1 IU/ml (Abb. 12, Tab. 19)

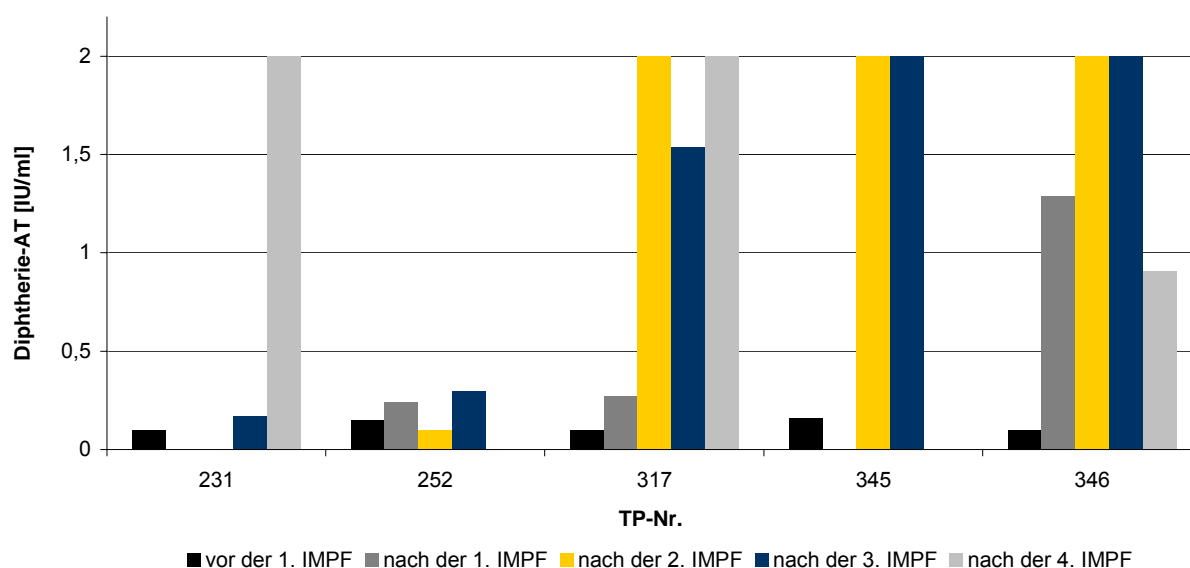


Abb. 12: Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.

- Autologe Transplantationsgruppe -

Werte $< 0,1$ bzw. > 2 IU/ml werden als 0,1 bzw. 2 IU/ml dargestellt.

IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 19: Diphtherie-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Kombinationsimpfstoffen.

- Autologe Transplantationsgruppe -

IMPF = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
231	$< 0,1$					0,17	2	≥ 2	35
252	0,15	0,24	5	$< 0,1$	6	0,3	9		
317	$< 0,1$	0,27	1	≥ 2	2	1,54	3	≥ 2	2
345	0,16			≥ 2	1	≥ 2	3		
346	$< 0,1$	1,29	3	≥ 2	1	≥ 2	3	0,91	4

4. 3. 2. Kinetik des Diphtherie-AT nach Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen mit einem Diphtherietoxoidgehalt von 2 IE

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie und Gabe von IVIG war bei allen Patienten abgeschlossen. Die Patienten 207 und 330 erhielten während der Reimmunisierungsphase einmalig IVIG. Es wurden jedoch zu dieser Zeit keine Diphtherie-AT-Werte bestimmt. Patient 265 entwickelte nach der HSZT eine Myasthenia gravis, deren Therapie 7 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung begonnen wurde.

Zum Zeitpunkt der ersten Td-Impfung lagen 6 der 7 untersuchten Patienten unter dem angenommenen Schutzwert von 0,1 IU/ml. Patient 176 wies einen Wert von 0,14 IU/ml auf. Bei einem Patienten wurde kein Antitoxinwert vor der ersten Impfung erfasst.

Nach der ersten Impfung zeigte keiner der 3 untersuchten Patienten einen Diphtherie-AT-Wert über der Schutzwelle.

Auf die zweite Td-Impfung sprachen 3 der 4 untersuchten Patienten an. Alle 3 wiesen Diphtherie-AT-Werte im Bereich zwischen $> 0,1$ und 1 IU/ml auf.

Nach der dritten Impfung erreichten 3 der 5 untersuchten Patienten einen Wert oberhalb der Schutzwelle, wobei sich alle Werte im sicher schützenden Bereich von > 1 IU/ml befanden.

2 der insgesamt 8 mit Td-Impfstoff geimpften Patienten erhielten eine vierte Impfung und zeigten Werte oberhalb der Schutzwelle. Der eine Patient erreichte einen Wert im Bereich zwischen $> 0,1$ und 1 IU/ml, der andere einen Diphtherie-AT-Titer von > 1 IU/ml.

Allogene Transplantationsgruppe (Transplantationsnummer 207, 265 und 330)

Bei der Betrachtung des Säulendiagramms in Abb. 13 zeigt sich, dass erstmals nach der dritten Impfung ein Diphtherie-AT-Titer im sicheren Schutzbereich von > 1 IU/ml erreicht wurde. Patient 265 erreichte erstmals nach der vierten Impfung einen Wert im relativen Schutzbereich von $> 0,1$ bis 1 IU/ml, wobei zu beachten ist, dass er zu diesem Zeitpunkt bereits seit 4 Monaten mit IVIG und Prednisolon behandelt wurde.

Autologe Transplantationsgruppe (Transplantationsnummer 123, 176, 180, 202 und 249)

3 Patienten der autologen Transplantationsgruppe erhielten insgesamt nur eine oder zwei Impfungen. Keiner dieser Patienten erreichte einen Diphtherie-AT-Spiegel von > 1 IU/ml.

2 Patienten erhielten eine dritte Impfung. Während Patient 176 kein Ansprechen auf diese Impfung zeigte, wies Patient 180 einen Antitoxinwert von > 1 IU/ml auf (Abb. 13, Tab. 20).

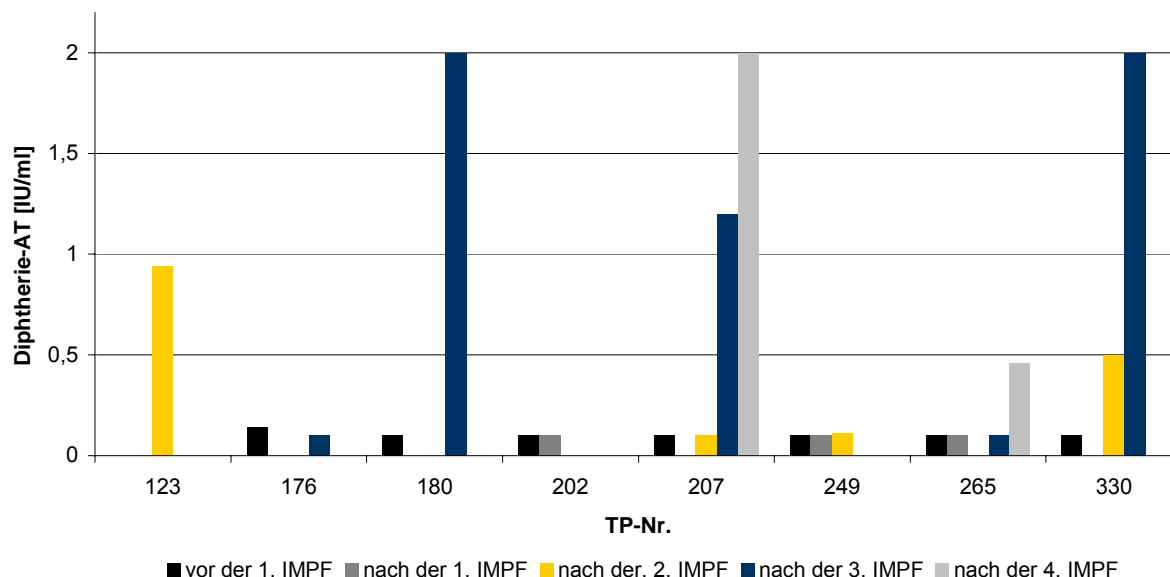


Abb. 13: Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen.

Werte $< 0,1$ bzw. > 2 IU/ml werden als 0,1 bzw. 2 IU/ml dargestellt.

IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 20: Diphtherie-AT [IU/ml] nach HSZT und Reimmunisierung mit Td-Impfstoffen.

IMPF = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
123				0,94	10				
176	0,14					$< 0,1$	5		
180	$< 0,1$					≥ 2	3		
202	$< 0,1$	$< 0,1$	6						
207	$< 0,1$			$< 0,1$	4	1,2	3	≥ 2	6
249	$< 0,1$	$< 0,1$	2	0,11	7				
265	$< 0,1$	$< 0,1$	2			$< 0,1$	7	0,46	11
330	$< 0,1$			0,5	4	≥ 2	6		

4. 3. 3. Kinetik des Diphtherie-AT nach Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Diphtherietoxoidgehalt

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie war mit Ausnahme der Patienten 96 und 129 abgeschlossen. Patient 96 erhielt während der gesamten Grundimmunisierung, Patient 129 zum Zeitpunkt der zweiten Impfung Immunsuppressiva. Patient 117 erkrankte nach Abschluss der Grundimmunisierung an einem Rezidiv, die Boosterung mit der vierten Impfung erfolgte nach Beendigung der Rezidivtherapie. Die Rezidivtherapie des Patienten 152 war bei Immunisierungsbeginn vollständig abgeschlossen. Patient 120 erkrankte nach Abschluss der Immunisierung an einem Zweitmalignom. Werte, die nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt wurden, gehen nicht in die weitere Darstellung mit ein.

Zum Zeitpunkt der ersten Diphtherie-Impfung lagen 9 der 10 untersuchten Patienten unter dem angenommenen Schutzwert von 0,1 IU/ml. Patient 184 wies einen Antikörperspiegel von 0,17 IU/ml auf.

Auf die erste Impfung sprachen 3 der 5 untersuchten Patienten an, wobei 2 Patienten einen Diphtherie-AT-Wert im Bereich von $> 0,1$ bis 1 IU/ml und 1 Patient einen Wert > 1 IU/ml aufwiesen.

Auf die zweite Impfung reagierten 6 der 9 untersuchten Impflinge mit einem Diphtherie-AT-Wert über der Schutzwelle. 5 Patienten zeigten einen Antikörperspiegel im relativen Schutzbereich von $> 0,1$ bis 1 IU/ml und ein Patient im absoluten Schutzbereich von > 1 IU/ml.

Nach der dritten Impfung lagen alle Werte der 9 untersuchten Patienten oberhalb 0,1 IU/ml, wobei 5 Patienten Antikörperspiegel im Bereich von $> 0,1$ bis 1 IU/ml und 4 Patienten Spiegel von > 1 IU/ml erreichten.

Nach der vierten Diphtherie Impfung wiesen 6 Patienten Antitoxinwerte im sicheren Schutzbereich und 1 Impfling im relativen Schutzbereich auf. Patient 96 zeigte keinen Wert oberhalb der schützenden Schwelle, wobei beachtet werden muss, dass dieser Wert erstmals 28 Monate nach der Impfung bestimmt wurde.

Allogene Transplantationsgruppe (Transplantationsnummer 96, 129, 140, 152, 166, 167 und 309)

Während nach der ersten und zweiten Impfung keiner der untersuchten Patienten einen Antitoxinwert im sicheren Schutzbereich von > 1 IU/ml aufwies, erreichten nach der dritten Impfung 2 der 5 untersuchten Patienten einen Antitoxinwert > 1 IU/ml. Nach der vierten Impfung erreichten 3 von 5 Patienten einen Wert > 1 IU/ml, wobei zu beachten ist, dass der Wert $< 0,1$ IU/ml von Patient 96 erstmals 28 Monate nach der Impfung bestimmt wurde und somit bereits wieder abgefallen sein könnte (Abb. 14, Tab. 21).

Autologe Transplantationsgruppe (Transplantationsnummer 108, 117, 120, 160, 184, 233, 236, 316 und 324)

Bei Betrachtung der Säulendiagramme in Abb. 14 zeigt sich kein einheitliches Schema. Man kann jedoch erkennen, dass die Patienten 184, 233 und 324, die keine komplette Grundimmunisierung erhielten, keine Antitoxinwerte im sicheren Bereich von > 1 IU/ml aufwiesen. Die Patienten 120 und 236 zeigten auch nach der dritten Impfung keinen Titer von > 1 IU/ml. Alle Patienten, die eine vierte Impfung erhielten, wiesen einen Diphtherie-AT-Wert im sicheren Schutzbereich auf.

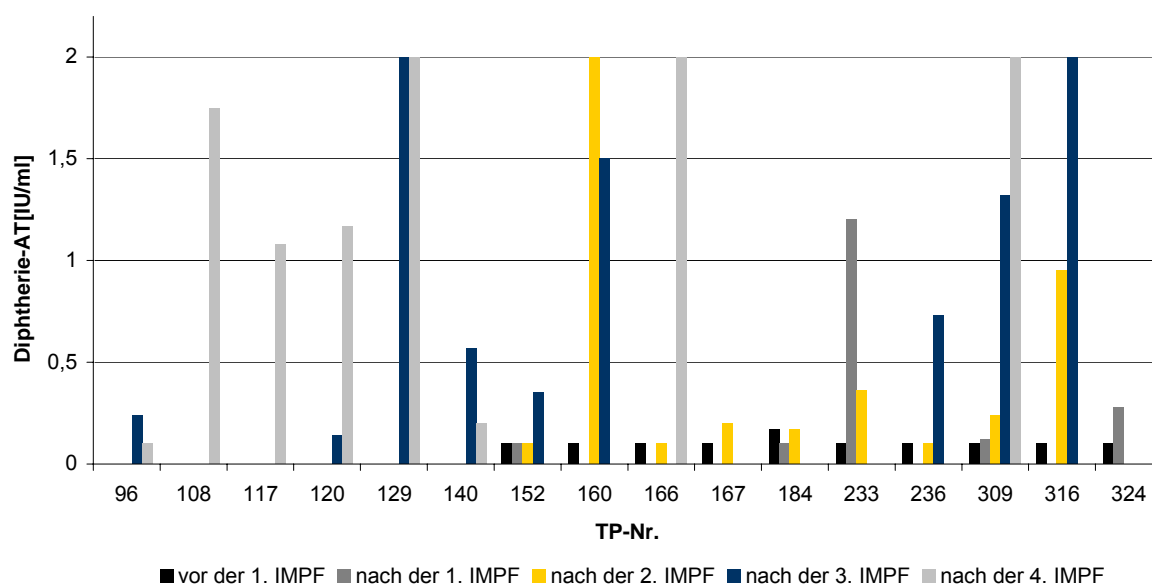


Abb. 14: Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Diphtherietoxoidgehalt.
 Werte $< 0,1$ bzw. > 2 IU/ml werden als 0,1 bzw. 2 IU/ml dargestellt.
 IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 21: Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung mit Impfstoffen mit unterschiedlichem Diphtherietoxoidgehalt.

IMPF = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	AT [IU/ml] vor der 1. IMPF	AT [IU/ml] nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Titerbestimmung [Monate]	AT [IU/ml] nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Titerbestimmung [Monate]
96						0,24	12	< 0,1	28
108								1,75	6
117								1,08	3
120						0,14	9	1,17	11
129						≥ 2	17	≥ 2	16
140						0,57	2	0,2	8
152	< 0,1	< 0,1	4	< 0,1	6	0,35	6		
160	< 0,1			≥ 2	3	1,5	5		
166	< 0,1			< 0,1	2			≥ 2	8
167	< 0,1			0,2	3				
184	0,17	< 0,1	8	0,17	14				
233	< 0,1	1,2	2	0,36	8				
236	< 0,1			< 0,1	4	0,73	4		
309	< 0,1	0,12	3	0,24	2	1,32	2	≥ 2	8
316	< 0,1			0,95	10	≥ 2	3		
324	< 0,1	0,28	1						

4. 3. 4. Gesamtverteilung der Diphtherie-AT-Werte nach den einzelnen Impfungen unabhängig vom verwendeten Impfpräparat

Bei Betrachtung des Säulendiagramms in Abb. 15 zeigt sich ein stetiger Anstieg des Diphtherie-AT-Titers nach den einzelnen Impfungen. Während sich nach der ersten Impfung nur 17,7% der untersuchten Werte im sicheren Schutzbereich von > 1 IU/ml befanden, zeigten nach kompletter Immunisierung und einmaliger Boosterung 85,7% der Patienten einen Wert im sicherem Schutzbereich. (In der Berechnung wird der Wert des Patienten 96 nach der vierten Impfung nicht berücksichtigt).

Tab. 22 differenziert nach den beiden Transplantationsgruppen.

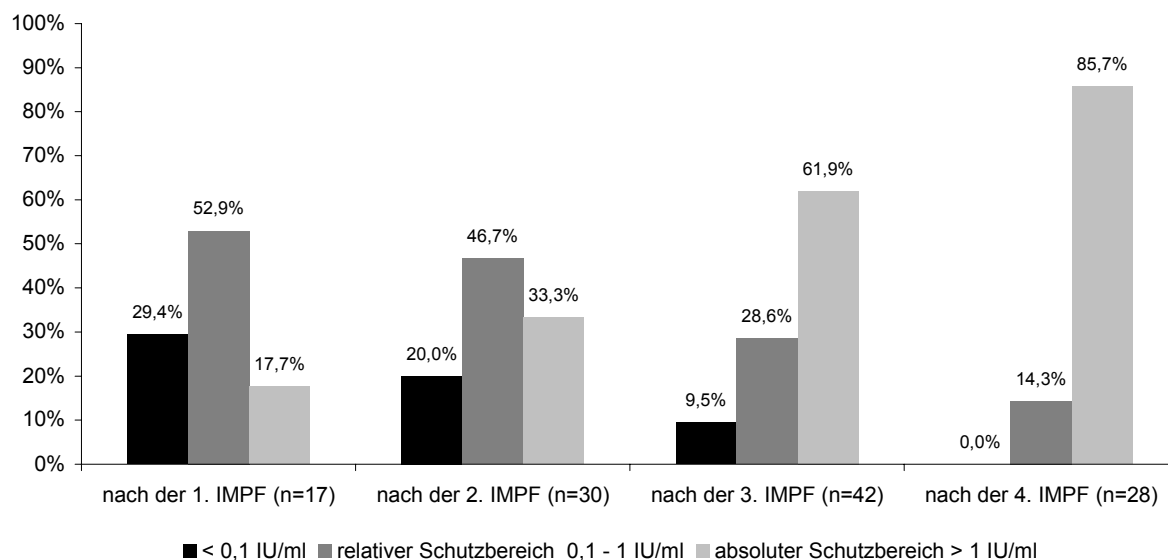


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der Patienten und deren Diphtherie-AT-Werten nach HSZT und Reimmunisierung unabhängig vom verwendeten Impfpräparat.
 IMPF = Impfung, n = untersuchte Diphtherie-AT-Werte (entspricht Patientenanzahl)

Tab. 22: Prozentuale Verteilung der Patienten und deren Diphtherie-AT-Werten nach HSZT und Reimmunisierung unabhängig vom verwendeten Impfpräparat. Unterteilt nach Transplantationsgruppen.
 IMPF = Impfung, n = Patientenanzahl

Autologe Transplantationsgruppe	Kein Schutz < 0,1	Relativer Schutz 0,1 – 1 IU/ml	Sicherer Schutz > 1 IU/ml
vor der 1. IMPF (n = 15)	73,3 %	26,7 %	0 %
nach 1. IMPF (n = 8)	37,5 %	37,5 %	25 %
nach 2. IMPF (n = 11)	18,18 %	45,45 %	36,36 %
nach 3. IMPF (n = 11)	9,09 %	36,36 %	54,55 %
nach 4. IMPF (n = 6)	0 %	16,67 %	83,33 %
Allogene Transplantationsgruppe			
vor der 1. IMPF (n = 31)	83,9 %	16,1 %	0 %
nach 1. IMPF (n = 9)	22,22 %	66,67 %	11,11 %
nach 2. IMPF (n = 19)	21,05 %	47,37 %	31,58 %
nach 3. IMPF (n = 31)	9,68	25,82 %	64,52 %
nach 4. IMPF (n = 22)	0 %	13,64 %	86,36 %

Abb. 16 verdeutlicht anhand des Patienten 321 die Wirksamkeit der vierten Auffrischimpfung. Obwohl bereits nach der dritten Impfung einen Diphtherie-AT-Titer von > 2 IU/ml erreicht wurde, fiel dieser Titer in kurzer Zeit deutlich ab, um nach der vierten Impfung ein konstant hohes Niveau zu erreichen.

Kinetik des Diphtherie-AT (TP-Nr. 321)

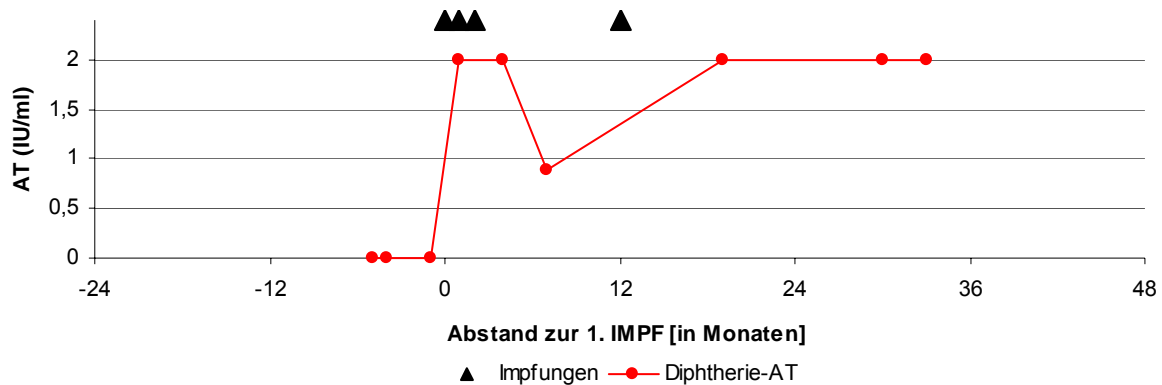


Abb. 16: Kinetik des Diphtherie-AT nach den einzelnen Impfungen am Beispiel des Patienten 321.
IMPf = Impfung, AT = Antitoxin, TP-Nr. = Transplantationsnummer

4. 4. Poliomyelitis-Impfung

4. 4. 1. Kinetik des Poliovirus-Titers nach Reimmunisierung

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie und die Gabe von IVIG waren beendet. Aufgrund seiner Grunderkrankung erhielt Patient 337 während der gesamten Zeit der Immunisierung Fludrocortison und Hydrocortison. Patient 346 wurde wegen Knocheninfarkten im Zeitraum zwischen der dritten und vierten Poliomyelitis Impfung für 2 Wochen mit Prednisolon behandelt und erhielt eine viermalige Gabe von Rituximab. Patient 274 erhielt nach der vierten, Patient 287 nach der dritten Impfung einmalig IVIG. Es gehen keine Werte in die Darstellung ein, die in unmittelbarer Nähe zu diesem Zeitpunkt bestimmt wurden.

Poliovirus Typ 1

Zum Zeitpunkt der letzten Titerbestimmung vor Immunisierungsbeginn wurde bei 10 der 22 untersuchten Patienten ein Titer unterhalb der angenommenen Schutzwelle von 1:4 gemessen. Der höchste gemessene Titer vor Immunisierungsbeginn betrug 1:128. Diesen Titer erreichten 3 Patienten.

Auf die erste Impfung reagierten 4 Patienten mit einem Titeranstieg. Patient 372 erreichte einen Titer von $> 1:512$. Bei einem Patienten lag kein Vorwert vor.

Nach der zweiten Impfung reagierten zwei Patienten mit einem Titeranstieg. Bei 10 Patienten wurde der letzte Wert vor der ersten Impfung bestimmt. Im Vergleich zu diesem Vorwert reagierten 8 Patienten mit einem Titeranstieg. Bei Patient 303 blieb der Titer von $1:128$ konstant und die Patienten 233 und 252 zeigten einen Titerabfall, wobei zu beachten ist, dass bei Patient 252 der Titer erst 19 Monate nach der Impfung bestimmt wurde.

Bei 11 Patienten mit dreimaliger Immunisierung lagen Vorwerte nach der zweiten Impfung vor. Aus dieser Patientengruppe reagierten 7 Patienten mit einem weiteren Titeranstieg. 3 Patienten zeigten einen Titerabfall, wiesen jedoch immer noch Werte im Schutzbereich auf. Ein Patient behielt seinen Vorwert bei. Bei 11 Patienten wurden die letzten Titer vor bzw. nach der ersten Impfung bestimmt. 8 aus dieser Patientengruppe zeigten einen Titeranstieg und ein Patient behielt den Höchstwert bei. Bei 2 Patienten fielen die Titer. Von den Patienten 317 und 325 existierten keine Vorwerte. Patient 325 wies als einziger Patient nach der dritten Impfung einen Titer von $< 1:4$ auf.

Auf die vierte Impfung reagierten 6 Patienten mit einem nochmaligen Titeranstieg. 7 Patienten behielten den Titer von $> 1:512$ bei. Die Patienten 294 und 304 zeigten einen leichten Titerabfall (Abb. 17).

Poliovirus Typ 2

Bei der Bestimmung der Poliovirus Typ 2 Titer vor der ersten Impfung zeigte sich ein vergleichbares Bild zu den Poliovirus Typ 1 Titern. Die gleichen 10 Patienten wiesen Titer unter der Schutzwelle auf. Auch hier betrug der höchste gemessene Titer $1:128$.

Auf die erste Impfung reagierten 4 Patienten mit einem Titeranstieg. Bei einem Patient lag kein Vorwert vor.

Alle 13 untersuchten Patienten erreichten nach der zweiten Impfung Werte im Schutzbereich. Diejenigen 2 Patienten, bei denen ein Titer nach der ersten Impfung bestimmt wurde, zeigten einen weiteren Titeranstieg. 8 Patienten reagierten mit einem Titeranstieg im Vergleich zu den Werten vor Immunisierungsbeginn, bei 2 Patienten kam es zu einem Titerabfall. Bei einem Patienten existierte kein Vorwert.

Bei 11 Patienten mit dreimaliger Immunisierung wurden Titer nach der zweiten Impfung bestimmt. Während 8 Patienten aus dieser Gruppe einen weiteren Titeranstieg zeigten, behielt ein Patient den Höchstwert bei und 2 Patienten reagierten mit einem Abfall des Titers. Bei 11 Patienten wurden die letzten Werte vor bzw. nach der ersten Impfung bestimmt. 8 aus dieser

Gruppe zeigten einen Anstieg des Titers, ein Patient erreichte erneut einen Titer $> 1:512$, ein weiterer Patient behielt seinen Vorwert bei und 1 Patient zeigte einen Titerabfall. Bei den Patienten 317 und 325 waren keine Vorwerte registriert.

Auf die vierte Impfung reagierten 5 Patienten mit einem nochmaligen Titeranstieg, 8 Patienten hielten den Höchstwert von $> 1:512$ konstant und ein Patient zeigte einen Titerabfall, wobei zu beachten ist, dass dieser Titer erst 14 Monate nach der abgeschlossenen Immunisierung bestimmt wurde. Patient 227 zeigte im Vergleich zum Vorwert nach der zweiten Impfung einen Titerabfall (Abb. 17).

Poliovirus Typ 3

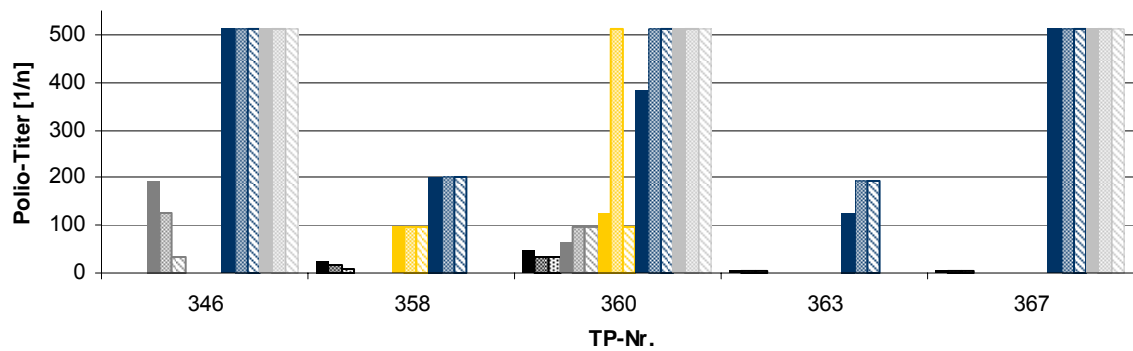
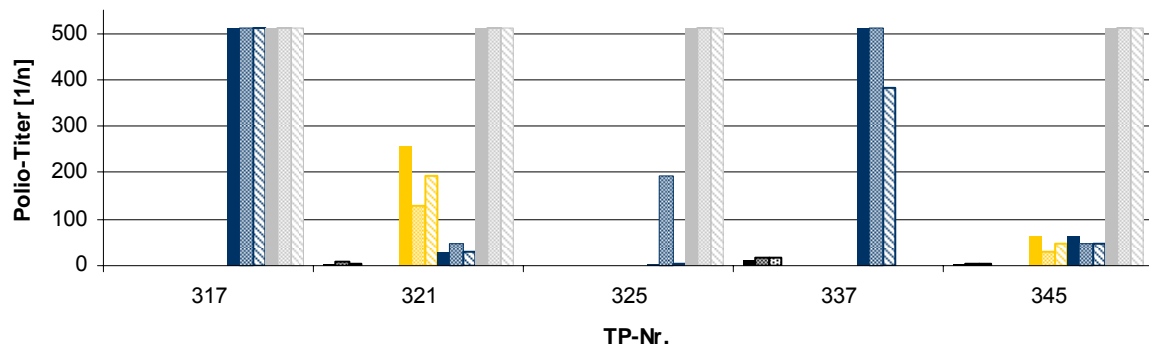
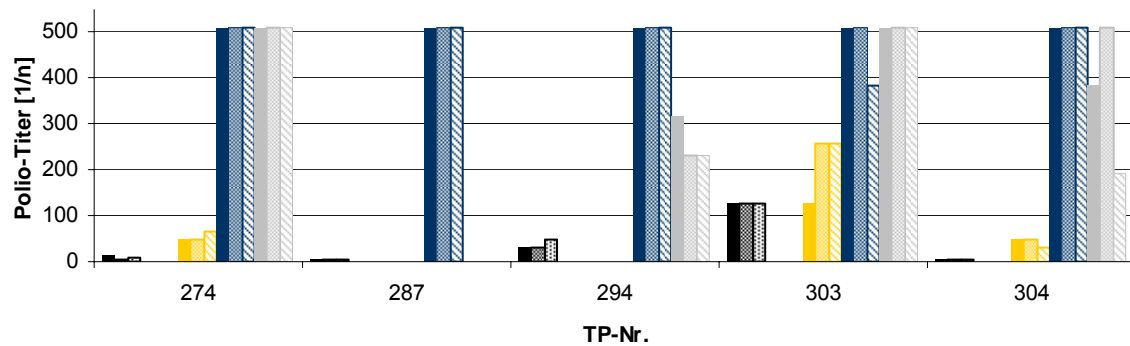
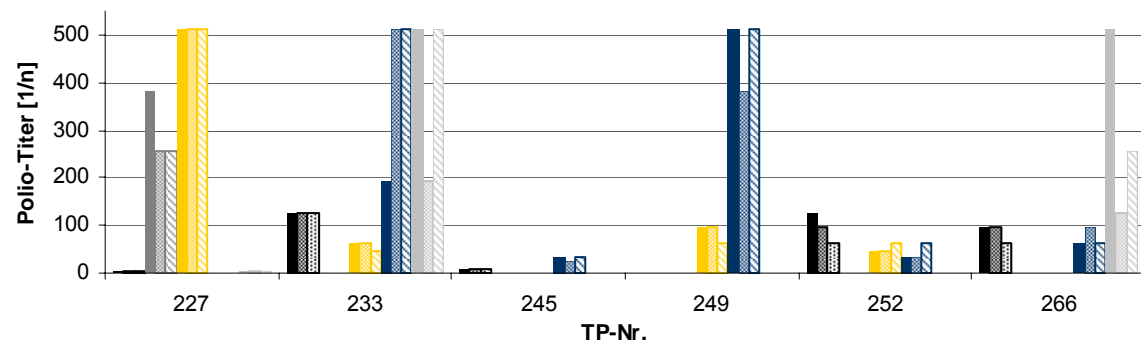
Vor Immunisierungsbeginn befanden sich 10 der 22 untersuchten Patienten unterhalb der Schutzwelle. Der höchste Titer betrug 1:128.

Auf die zweite Impfung reagierten 4 Patienten mit einem Titeranstieg. Bei einem Patienten lag kein Vorwert vor.

Alle 13 untersuchten Patienten erreichten nach der zweiten Impfung einen Titer im schützenden Bereich. Einer der 2 Patienten, bei denen ein Vergleichswert nach der ersten Impfung vorlag, reagierte mit einem Titeranstieg, der andere zeigte keine Wertänderung. Bei 10 Patienten wurde der letzte Titer vor der ersten Impfung bestimmt. 8 aus dieser Gruppe reagierten mit einem Anstieg des Titers, ein Patient wies den gleichen Wert zum Vorwert auf und Patient 233 zeigte einen abfallenden Titer.

Von den 11 Patienten mit Vorwerten nach der zweiten Impfung reagierten 8 Patienten mit einem Titeranstieg auf die dritte Impfung. 2 Patienten erreichten den gleichen Titer wie zuvor und ein Patient zeigte einen geringeren Titer. Bei 11 Patienten wurde der letzte Titer vor bzw. nach der ersten Impfung bestimmt. 8 dieser Patienten reagierten mit einer Erhöhung des Titers, ein Patient hielt den Höchstwert von $> 1:512$ konstant und bei 2 Patienten zeigte der Titer keine Kinetik. Bei 2 Patienten lagen keine Vorwerte vor.

Nach der vierten Impfung reagierten 6 Patienten mit einem nochmaligen Anstieg des Titers. 6 Patienten behielten den Höchstwert von $> 1:512$ bei und 2 Patienten zeigten einen abfallenden Titer im Vergleich zum Vorwert. Bei einem der Patienten mit abgefallenem Titer wurde der Titer erst 14 Monate nach abgeschlossener Immunisierung bestimmt (Abb. 17).



■ vor der 1. IMPF [Polio 1] ■ vor der 1. IMPF [Polio 2] ■ vor der 1. IMPF [Polio 3] ■ nach der 1. IMPF [Polio 1] ■ nach der 1. IMPF [Polio 2]
 ■ nach der 1. IMPF [Polio 3] ■ nach der 2. IMPF [Polio 1] ■ nach der 2. IMPF [Polio 2] ■ nach der 2. IMPF [Polio 3] ■ nach der 3. IMPF [Polio 1]
 ■ nach der 3. IMPF [Polio 2] ■ nach der 3. IMPF [Polio 3] ■ nach der 4. IMPF [Polio 1] ■ nach der 4. IMPF [Polio 2] ■ nach der 4. IMPF [Polio 3]

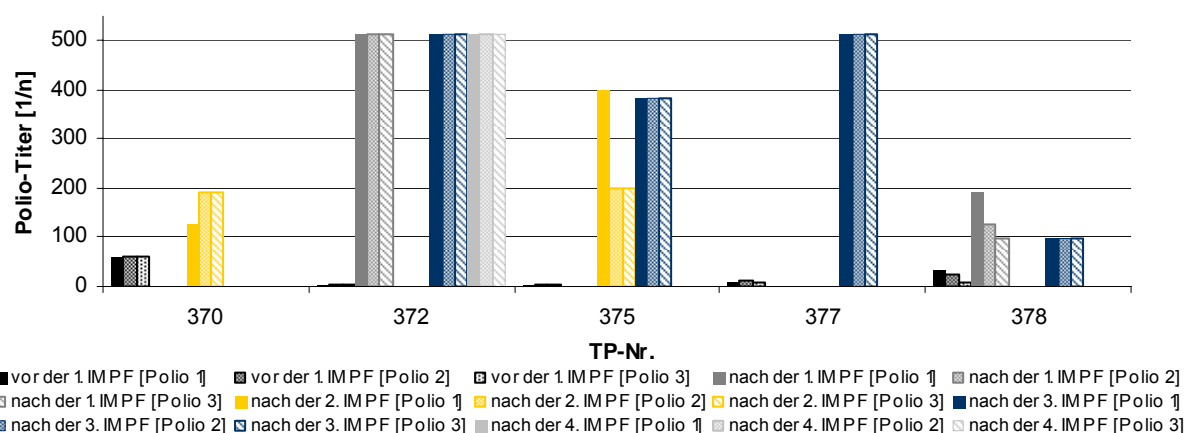
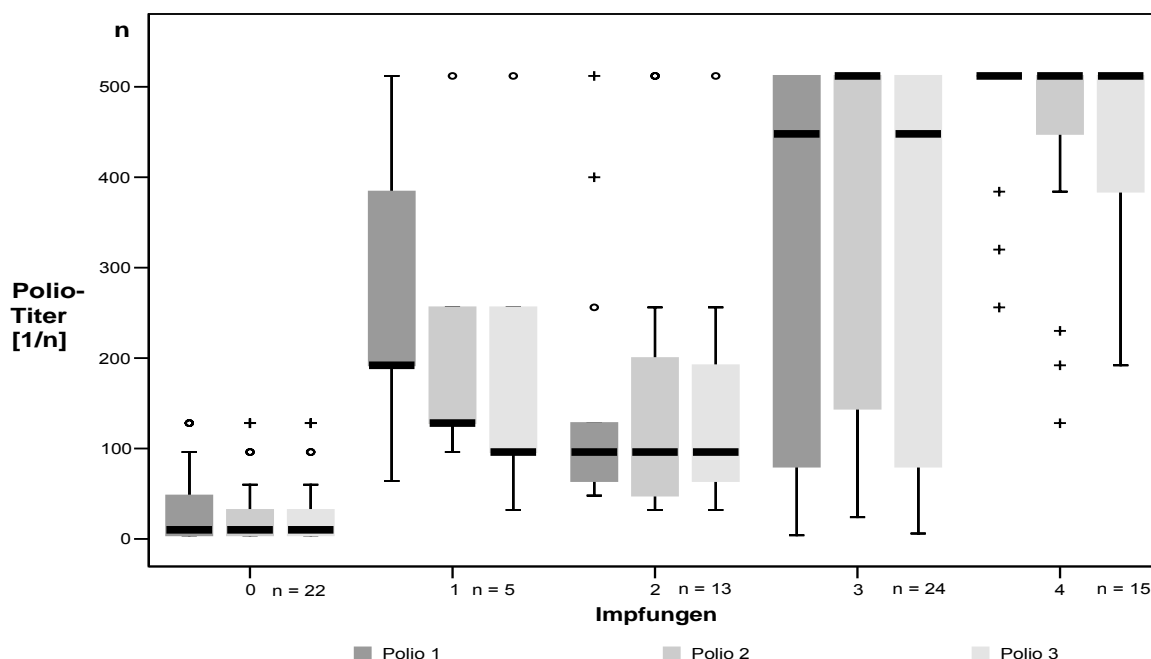


Abb. 17: Poliovirus-Titer (Typ 1, 2 und 3) nach HSZT und Reimmunisierung.

Titer < 1:4 werden als 1:4 dargestellt.

IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Abb. 18 zeigt die Kinetik der Poliovirus-Titer vor Immunisierungsbeginn und nach den einzelnen Impfungen. Die Boxplots zeigen mit Ausnahme zwischen der ersten und zweiten Impfung einen stetigen Anstieg des Titers. Hierbei ist zu beachten, dass nach der ersten Impfung lediglich bei 5 Patienten eine Titerbestimmung erfolgte.



0 = vor der ersten Impfung 1 = nach der ersten Impfung 2 = nach der zweiten Impfung
3 = nach der dritten Impfung 4 = nach der vierten Impfung

Abb. 18: Poliovirus-Titer (Typ 1, 2 und 3) nach HSZT und Reimmunisierung.

n = Patientenanzahl, ° = Werte, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind, + = Werte, die mehr als 3 Balkenlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind

4. 5. Hepatitis-B-Impfung

4. 5. 1. Kinetik des Anti-HBs-Titers nach Hepatitis-B-Impfung mit Twinrix[®] (Erwachsene/Kinder) oder Engerix[®] B (Erwachsene/Kinder)

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission. Die immunsuppressive Therapie und die Gabe von IVIG waren bei allen Patienten abgeschlossen. Die Patienten 274 und 330 erhielten einmalig während des Beobachtungszeitraums IVIG. Die in unmittelbarer Nähe zu dieser Gabe bestimmten Werte gingen nicht in die Auswertung ein. Zum Zeitpunkt der ersten Hepatitis-B-Impfung lag der Titer bei allen 27 Patienten unter dem angenommenen Schutzwert von 10 U/l.

Auf die erste Impfung reagierte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten einer der 5 Patienten mit einem Anti-HBs Anstieg von ursprünglich < 10 U/l auf 314 U/l, die anderen 4 Patienten zeigten keine Kinetik des Anti-HBs-Titers.

Nach der zweiten Hepatitis-B-Impfung besaßen 13 von 16 Patienten einen Anti-HBs-Titer oberhalb der Schwelle von 10 U/l. 8 Patienten erreichten einen Anti-HBs-Wert ≥ 100 U/l, wobei 4 Patienten einen Anti-HBs-Wert von ≥ 100 bis 500 U/l, 3 Patienten von > 500 bis < 1000 U/l und 1 Patient von ≥ 1000 U/l aufwiesen.

Nach der dritten Hepatitis-B-Impfung erreichten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten 24 der 25 Patienten einen Anti-HBs-Titer ≥ 10 U/l. Patient 231 zeigte 9 Monate nach der dritten Impfung keinen Titeranstieg. Bei 4 Patienten blieb der Wert unter der Schwelle von 100 U/l. Aus dem Kollektiv der 20 Patienten mit Anti-HBs-Werten ≥ 100 U/l erreichten 2 Patienten Werte im Bereich von ≥ 100 bis 500 U/l, 3 Patienten Werte im Bereich zwischen > 500 bis < 1000 U/l und 15 Patienten wiesen Werte ≥ 1000 U/l auf (Abb. 19).

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten nach Abschluss der Grundimmunisierung fiel der Titer bei 3 Patienten (Transplantationsnummer 238, 294 und 303) unter die Schwelle von 10 U/l. Patient 266, welcher 22 Monate nach der dritten Impfung noch einen Anti-HBs-Wert von 25 U/l aufwies, zeigte 3 Jahre nach Beendigung der Immunisierung einen Anti-HBs-Titer von < 10 U/l. Bei den Patienten 96, 197 und 309 wurden keine Verlaufskontrollen durchgeführt.

Zum Zeitpunkt 3 Jahre nach der dritten Impfung wies aus dem Patientenkollektiv mit Ausgangswerten ≥ 1000 U/l Patient 152 mit 19 U/l einen Wert < 100 U/l auf. 2 Patienten erlangten einen Anti-HBs-Wert im Bereich von ≥ 100 bis 500 U/l, bei einem Patienten lag der Titer im Bereich von > 500 bis < 1000 U/l und 4 Patienten konnten Werte ≥ 1000 U/l

beibehalten. Bei den Patienten 160, 202, 233, 272 und 274 wurde die letzte Bestimmung 24 Monate nach Beendigung der Immunisierung durchgeführt. 3 Patienten wiesen Werte ≥ 1000 U/l auf, bei einem Patienten lag der Titer im Bereich ≥ 100 bis 500 U/l und ein Patient wies mit 24 U/l einen Titer unter < 100 U/l auf. Bei Patient 330 wurde die letzte Anti-HBs Bestimmung 9 Monate nach der dritten Impfung durchgeführt. Er wies einen Wert ≥ 1000 U/l auf.

In dem Patientenkollektiv mit Ausgangswerten im Bereich > 500 bis < 1000 U/l zeigte ein Patient 3 Jahre nach Immunisierung einen Anti-HBs-Wert unter 100 U/l. Patient 324 erreichte bei seiner letzten Anti-HBs-Wert Bestimmung 11 Monate nach Beendigung der Immunisierung einen Wert von 454 U/l.

Von den zwei Patienten mit Ausgangswerten im Bereich von ≥ 100 bis 500 U/l fiel der Wert bei einem Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Jahren unter die Schwelle von 10 U/L. Der andere Patient wies einen Wert unter 100 U/l auf.

Von den 4 Patienten mit Ausgangswerten < 100 U/l zeigte nach 3 Jahren kein Patient einen Anti-HBs-Wert > 10 U/L (Abb. 20).

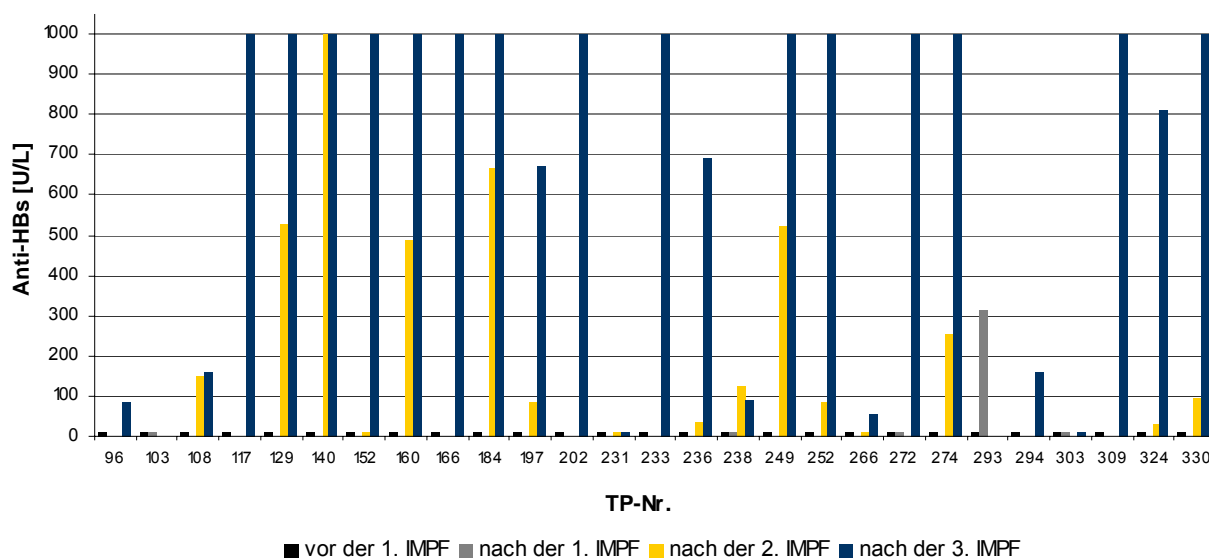


Abb. 19: Anti-HBs-Werte nach HSZT und Immunisierung mit Twinrix^R bzw. Engerix^R B. Anti-HBs-Werte < 10 bzw. > 1000 U/l werden als 10 bzw. 1000 U/l dargestellt. IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

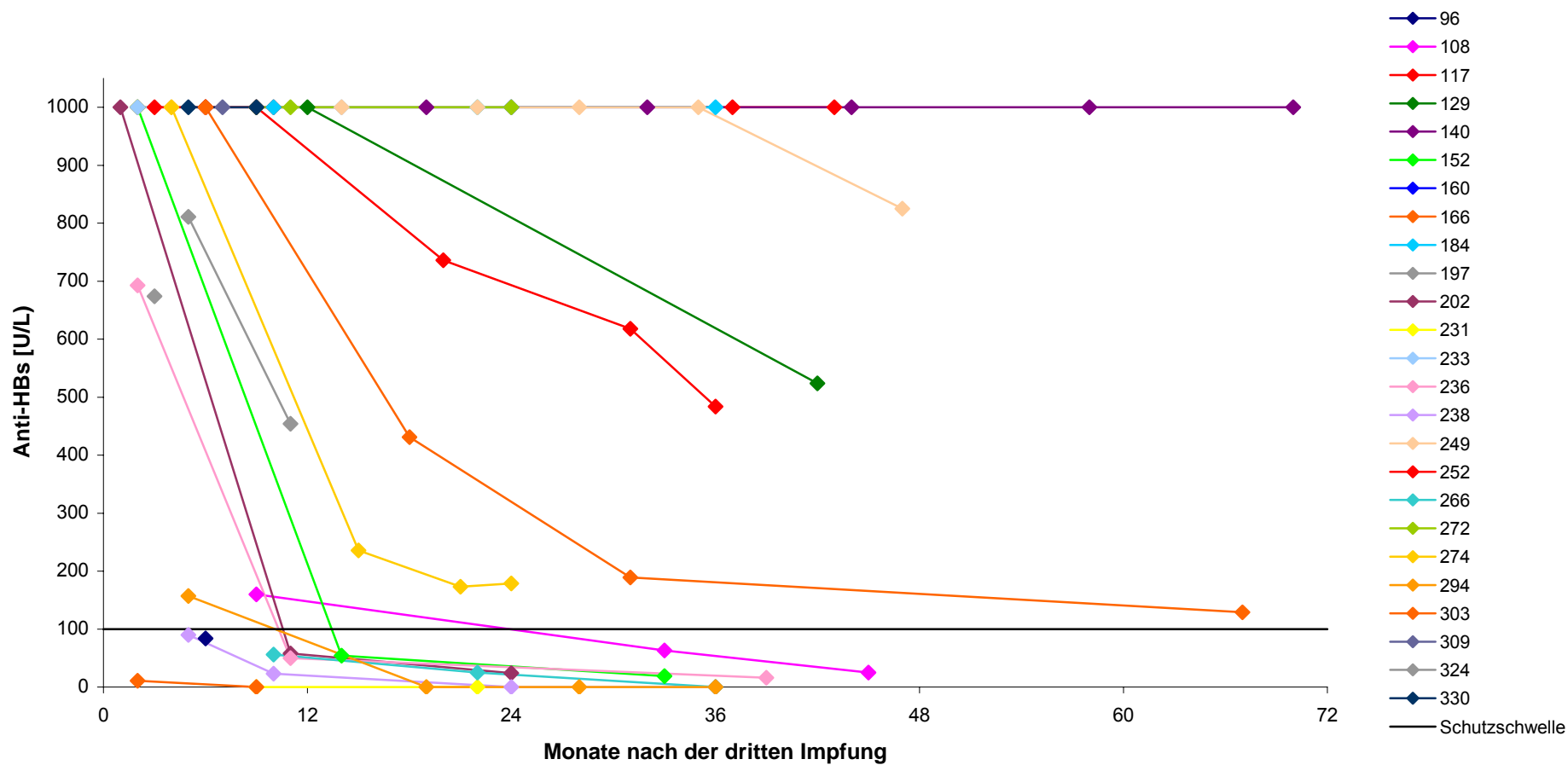


Abb. 20: Kinetik des Anti-HBs-Titers nach der dritten Hepatitis-B-Impfung mit Twinrix^R bzw. Engerix^R B.

Die Boxplots in Abb. 21 zeigen die Verteilung der Anti-HBs-Titer vor und nach den einzelnen Impfungen. Vor der ersten Impfung lagen die Titer bei allen 27 untersuchten Patienten unterhalb der Schuttschwelle von 10 U/l (hier als 10 U/l angenommen). Nach der zweiten Impfung befand sich der Medianwert der Titer mit 110,5 U/l gering oberhalb der Schwelle zum sicheren Schutzbereich und stieg nach der dritten Impfung auf 1000 U/l an.

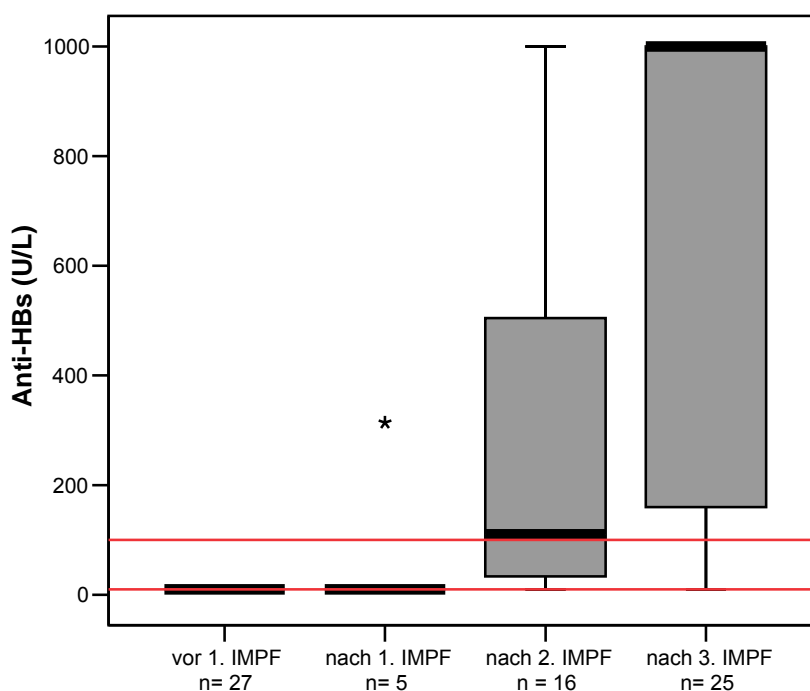


Abb. 21: Anti-HBs-Titer nach HSZT und Immunisierung mit Twinrix^R bzw. Engerix^R B
Anti-HBs-Werte < 10 bzw. > 1000 U/l werden als 10 bzw. 1000 U/l dargestellt.
IMPF = Impfung, n = Patientenanzahl

Abb. 22 zeigt sowohl die Verteilung der Anti-HBs-Werte nach abgeschlossener Immunisierung mit Twinrix^R bzw. Engerix^R B in dem gesamten Patientenkollektiv, als auch aufgeteilt in die unterschiedlichen Transplantationsgruppen.

Unter allen 25 geimpften Patienten gab es einen Non-responder. 16% gehörten in die Gruppe der Low-responder und 80% in die Gruppe der Good-responder.

Unter den 14 allogenen transplantierten Patienten befand sich kein Non-responder. 28,6% der Patienten waren Low-responder und 71,4% der Patienten waren Good-responder.

Im Kollektiv der autolog transplantierten Patienten fand sich ein Patient, der auch nach der dritten Impfung keinen Impfschutz aufwies, die übrigen Patienten aus dieser Gruppe waren Good-responder.

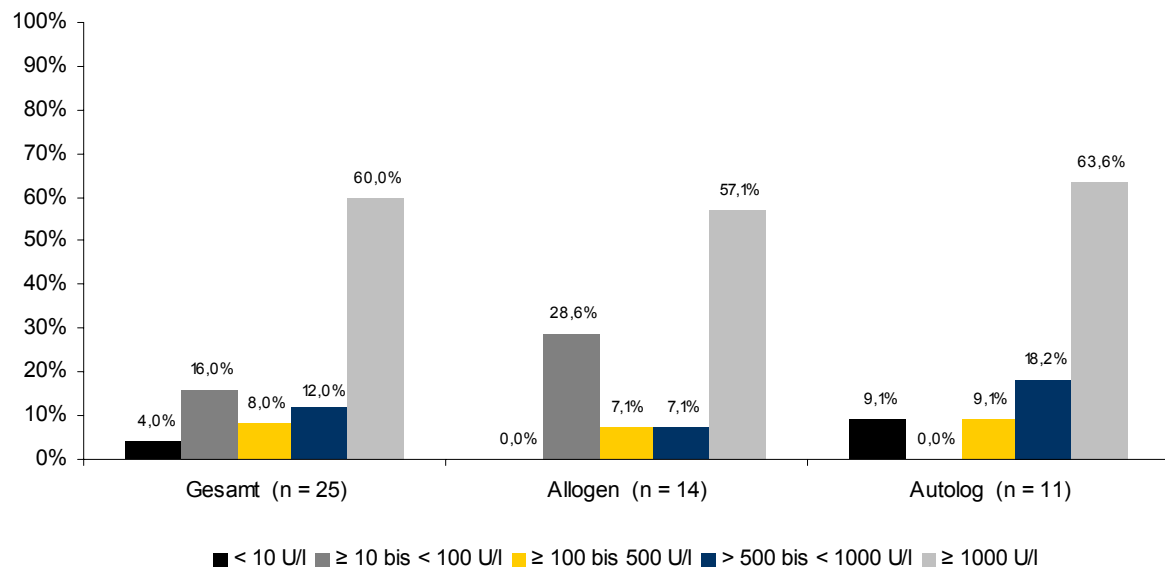


Abb. 22: Verteilung der Anti-HBs-Werte nach abgeschlossener Immunisierung mit Twinrix^R bzw. Engerix^R B. Aufgeteilt nach Transplantationsgruppen. n = Anzahl der untersuchten Werte (entspricht Patientenanzahl)

4. 5. 2. Kinetik des Anti-HBs-Titers nach Hepatitis-B-Impfung mit HEXAVAC^R bzw. Infanrix hexa^R

Zu Beginn der Immunisierung befanden sich alle Patienten in kompletter Remission, die immunsuppressive Therapie und die Gabe von IVIG waren abgeschlossen. Patient 337 erhielt aufgrund seiner Grunderkrankung während der gesamten Zeit der Immunisierung Fludrocortison und Hydrocortison als Dauertherapie. Patient 346 erhielt im Zeitraum zwischen der 3. und 4. Impfung 2 Wochen Prednisolon und eine 4-malige Gabe Rituximab. Zum Zeitpunkt der ersten Hepatitis-B-Impfung lagen 13 Patienten mit ihren Werten unter dem angenommenen Schutzwert von 10 U/l. 6 Patienten wiesen Werte über der Schutzwelle auf, wobei 3 Patienten Werte im Bereich von ≥ 10 bis < 100 U/l und 3 Patienten im Bereich von ≥ 100 bis 500 U/l erreichten. Bei einem Patienten wurde kein Anti-HBs-Titer vor der ersten Impfung erfasst.

Nach der ersten Impfung zeigten 3 von 5 Patienten einen Anti-HBs-Titer über der Schutzwelle. Bei diesen 3 Patienten lag der Ausgangswert bereits über der Schwelle. Es zeigte sich jedoch ein Titeranstieg. Der höchste Anti-HBs-Titer nach der ersten Impfung betrug 357 U/l. Bereits nach 6 Monaten war der Wert wieder unter die Schutzwelle abgefallen.

Auf die zweite Immunisierung sprachen 5 der 8 untersuchten Patienten an. 1 Patient zeigte Werte im Bereich zwischen > 500 und < 1000 U/l, die anderen 4 erreichten Werte zwischen ≥ 100 und 500 U/l. Patient 329 mit positiven Ausgangswert vor Immunisierungsbeginn zeigte nach der zweiten Impfung ebenfalls einen weiteren Anstieg des Anti-HBs-Titers.

Nach der dritten Impfung zeigten 16 der untersuchten 18 Patienten einen Wert ≥ 10 U/l. 4 Patienten erreichten einen Wert im Bereich von ≥ 10 bis < 100 U/l, 5 Patienten im Bereich von ≥ 100 bis 500 U/l, ein Patient im Bereich > 500 bis < 1000 U/l und 6 Patienten von ≥ 1000 U/l. Patient 358 mit einem Anti-HBs-Titer von 73 U/l vor Immunisierung wies nach der dritten Impfung einen Anti-HBs-Wert von 16 U/l auf. Die Patienten 325 und 372 mit ebenfalls positiven Ausgangswerten reagierten mit einem Anti-HBs-Titeranstieg auf ≥ 1000 U/l.

Nach der vierten Immunisierung waren 10 der 11 untersuchten Werte ≥ 10 U/l. Drei Patienten wiesen Werte im Bereich von ≥ 10 bis < 100 U/l, 1 Patient im Bereich von > 500 bis < 1000 U/l und 6 Patienten Werte ≥ 1000 U/l auf.

Alle Patienten mit Anti-HBs-Werten ≥ 1000 U/l nach der vierten Impfung zeigten bereits nach der dritten Impfung Werte ≥ 1000 U/l. Die Patienten 304, 321, 346 und 358, die nach der vierten Impfung Anti-HBs-Titer < 100 U/l aufwiesen, reagierten auf die vierte Impfung entweder nur mit einem leichten Titeranstieg oder es kam sogar zu einem Titerabfall (Abb. 23, Tab. 23).

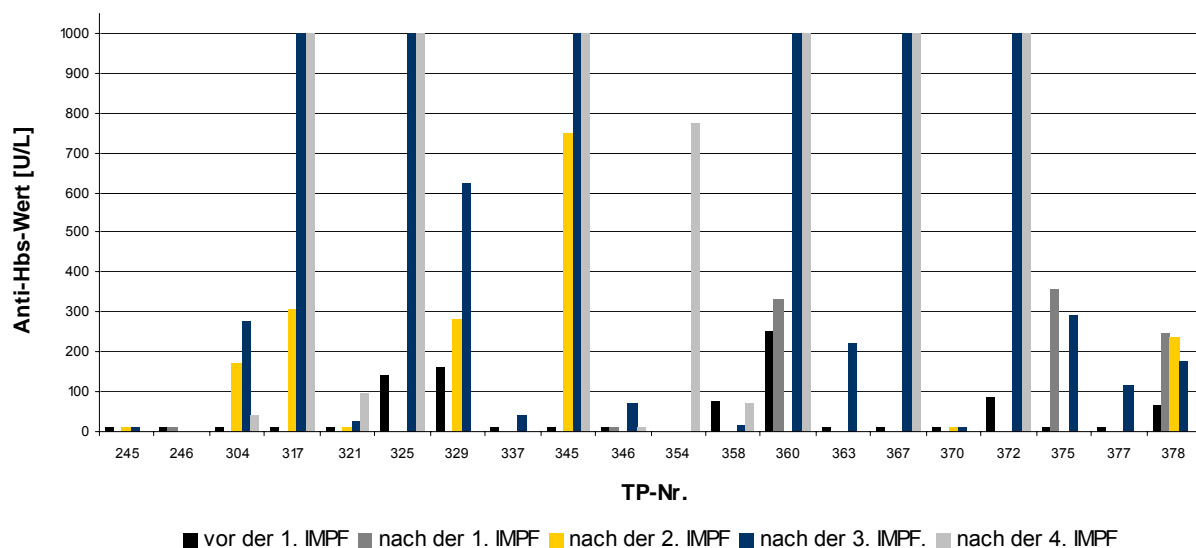


Abb. 23: Anti-HBs-Werte nach HSZT und Immunisierung mit HEXAVAC^R bzw. Infanrix hexa^R. Anti-HBs-Werte < 10 bzw. > 1000 U/l werden als 10 bzw. 1000 U/l dargestellt. IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

Tab. 23: Anti-HBs-Werte [U/l] nach HSZT und Immunisierung mit HEXAVAC^R bzw. Infanrix hexa^R. IMPF = Impfung, TP-Nr. = Transplantationsnummer

TP-Nr.	Anti-HBs vor der 1. IMPF	Anti-HBs nach der 1. IMPF	Abstand zwischen 1. IMPF und Anti-HBs-Bestimmung [Monate]	Anti-HBs nach der 2. IMPF	Abstand zwischen 2. IMPF und Anti-HBs-Bestimmung [Monate]	Anti-HBs nach der 3. IMPF	Abstand zwischen 3. IMPF und Anti-HBs-Bestimmung [Monate]	Anti-HBs nach der 4. IMPF	Abstand zwischen 4. IMPF und Anti-HBs-Bestimmung [Monate]
245	< 10			< 10	3	< 10	6		
246	< 10	< 10	14						
304	< 10			169	2	275	5	41	6
317	< 10			308	4	≥ 1000	3	≥ 1000	6
321	< 10			< 10	1	26	5	93	7
325	139					≥ 1000	1	≥ 1000	8
329	160			280	2	624	5		
337	< 10					39	3		
345	< 10			747	1	≥ 1000	3	≥ 1000	3
346	< 10	< 10	3			70	3	< 10	4
354								776	7
358	73					16	12	72	6
360	249	331	4			≥ 1000	4	≥ 1000	3
363	< 10					221	5		
367	< 10					≥ 1000	2	≥ 1000	3
370	< 10			< 10	2	< 10	2		
372	87					≥ 1000	2	≥ 1000	2
375	< 10	357	2			293	4		
377	< 10					117	2		
378	67	245	1	237	2	177	3		

Abb. 24 zeigt die Verteilung der Anti-HBs-Titer sowohl nach der dritten als auch nach der vierten Hepatitis-B-Impfung. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit autologer Transplantation wird hier nicht zwischen den beiden Transplantationsgruppen unterschieden. Nach der dritten Hepatitis-B-Impfung zeigten 11% der Patienten kein Ansprechen. 22,3% der Patienten ließen sich der Gruppe der Low-responder und 66,7% der Gruppe der Good-responder zuordnen. Nach der vierten Impfung befanden sich 9% der geimpften Patienten unterhalb der Schutzwelle. 27,3% waren Low-responder und 63,7% Good-responder. Im Vergleich hierzu waren nach vollständiger Immunisierung mit Twinrix bzw. Engerix B 80 % der Patienten Good-responder.

Bei dem Vergleich der Säulendiagramme nach der dritten und vierten Impfung zeigt sich hauptsächlich eine Umverteilung der Werte im Bereich ≥ 100 U/l. Die Anzahl der Werte ≥ 1000 U/l stieg von 33,3% auf 54,6% und die Werte im Bereich von ≥ 100 bis 500 U/l fielen von 27,8% auf 0% ab. Hier ist die relativ geringe Patientenzahl und die Tatsache zu beachten, dass alle Patienten mit Anti-HBs-Werten ≥ 1000 U/l nach der dritten Impfungen eine vierte Impfung erhielten und erneut Werte ≥ 1000 U/l aufwiesen, jedoch nur 4 der 12 Patienten mit

Werten < 1000 U/l eine vierte Impfung erhielten. Keiner dieser vier Patienten erreichte einen Anti-HBs-Titer ≥ 100 U/l.

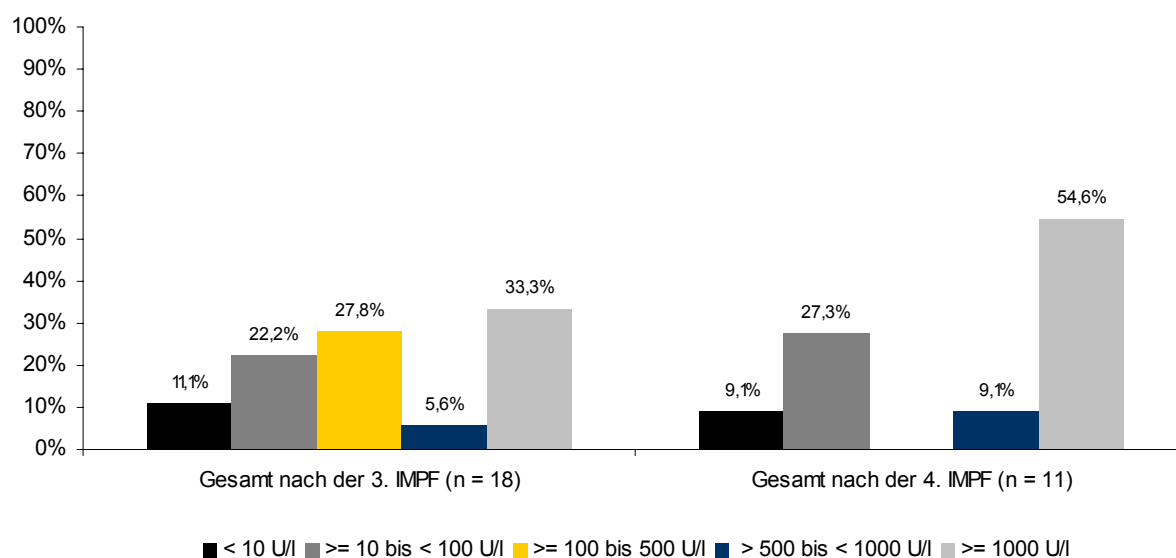


Abb. 24: Verteilung der Anti-HBs-Werte nach der 3. bzw. 4. Hepatitis-B-Impfung mit HEXAVAC^R bzw. Infanrix hexa^R.

IMPF = Impfung, n = Anzahl der untersuchten Werte (entspricht Patientenanzahl).

4. 5. 3. Gesamtverteilung der Anti-HBs-Titer nach vollständiger Immunisierung unabhängig vom verwendeten Impfpräparat

Nach vollständiger Immunisierung (3x Twinrix^R bzw. Engerix^R B; 4x HEXAVAC^R bzw. Infanrix hexa^R) befinden sich 75% der Patienten in der Gruppe der Good-responder mit Werten ≥ 100 U/l und 19,4% der Patienten in der Gruppe der Low-responder. 5,6% der Patienten erreichen keinen Impfschutz.

Abb. 25 unterscheidet zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe.

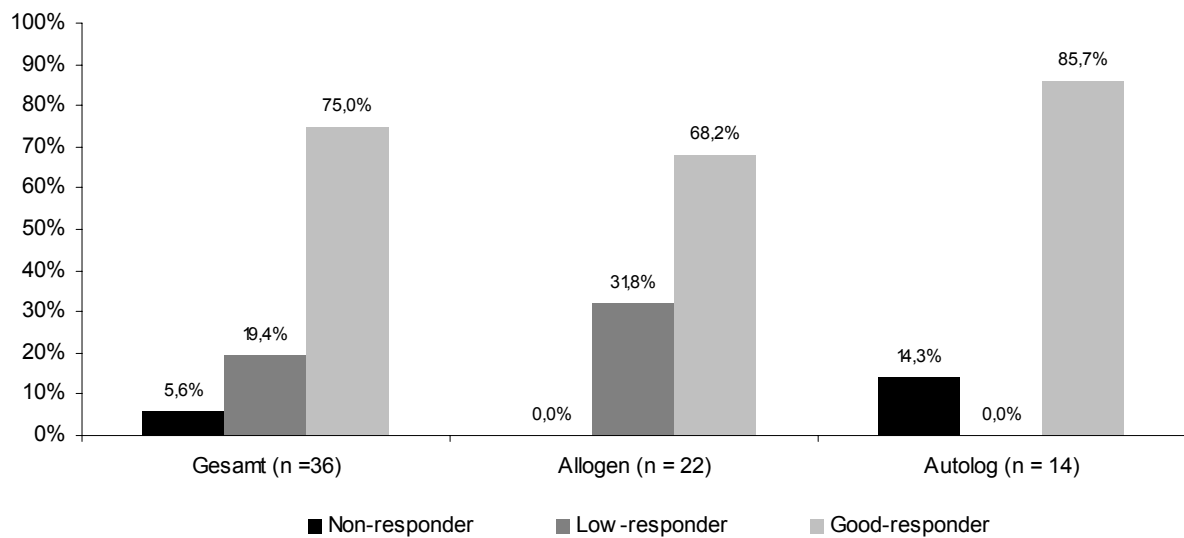


Abb. 25: Anti-HBs-Titer nach vollständiger Hepatitis-B-Impfung unabhängig vom verwendeten Impfstoffpräparat. Unterteilt nach Transplantationsgruppen.
n = Patientenzahl.

5. Diskussion

5.1. Immunrekonstitution nach HSZT

Die in der Vorbereitung zur Transplantation durchgeführte Konditionierung verursacht eine vollständige Zerstörung des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass es im Rahmen dieser myeloablativen Hochdosistherapie zum Verlust des erworbenen Impfschutzes kommen kann und somit eine Reimmunisierung nach HSZT indiziert ist. Voraussetzung für eine erfolgreiche Immunisierung ist ein funktionsfähiges Immunsystem.

Mit der Fragestellung nach welchem Zeitpunkt die Patienten erstmals wieder Normwerte erreichen, untersuchten wir die Kinetik der T-Lymphozyten ($CD3^+$), der T-Helferzellen ($CD4^+$), der T-Suppressorzellen ($CD8^+$), der B-Lymphozyten ($CD19^+$) und der NK-Zellen ($CD56^+/16^+$) zu festgelegten Zeitpunkten. Wegen der geringen Patientenzahl wurde bei der erreichten Immunrekonstitution nicht nach PBSZT und KMT differenziert.

T-Lymphozyten:

Bei unserem Patientenkollektiv zeigte die Kinetik der Absolutwerte an $CD3^+$ Zellen bis zum 18. Monat nach HSZT einen signifikanten Anstieg, danach lagen relativ konstante Werte vor. Wie in der Literatur beschrieben, beobachteten wir aufgrund der wesentlich schnelleren Rekonstitution der $CD8^+$ Zellen im Vergleich zu den $CD4^+$ Zellen eine inverse Ratio (Roberts et al. 1993). Während die $CD4^+$ Werte bis zum 18. Monat signifikant anstiegen, erreichten die $CD8^+$ Werte die letzte signifikante Erhöhung zwischen dem 6. und 12. Monat nach HSZT.

B-Lymphozyten:

Vergleichbar der Kinetik der T-Lymphozyten zeigte sich in unserem Patientenkollektiv bis zum 18. Monat nach HSZT ebenfalls ein signifikanter Anstieg der B-Zellen.

NK-Zellen:

Während sich die Absolutwerte der $CD56^+/16^+$ Zellen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten relativ konstant darstellten und kein signifikanter Anstieg oder Abfall zu beobachten war, kam es in der prozentualen Verteilung zwischen dem 6. und 12. Monat nach HSZT zu einem signifikanten Abfall.

Zwischen allogener und autologer Transplantationsgruppe konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Kinetik der einzelnen Zellreihen beobachtet werden.

5. 2. Tetanus-AT nach HSZT und Reimmunisierung

In der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse über das Fortbestehen spezifischer Immunität gegenüber Tetanus nach allogener bzw. autologer HSZT. Lum et al. zeigten in ihren Untersuchungen in den Jahren 1986 bis 1988, dass antigenspezifische Immunität vom Spender auf den Empfänger übertragen werden kann und somit eine Reimmunisierung nach HSZT nicht grundsätzlich notwendig ist. Sie konnten sowohl die Anwesenheit tetanusspezifischer Antikörper als auch die Fähigkeit der Antikörperproduktion der Empfängerlymphozyten in vitro nachweisen. Trotz eines deutlich schnelleren Abfalls der Antitoxinwerte nach HSZT im Vergleich zu den Werten der Spender, konnten auch Storek et al. 2001 bei einigen Patienten noch 20 Jahre nach HSZT schützende Spiegel nachweisen. Dennoch wurde in dieser Publikation aufgrund der sehr niedrigen Tetanus-AT-Werte im Vergleich zu den Werten der Spender eine grundsätzliche Reimmunisierung empfohlen. In einer Studie der frühen neunziger Jahre verlor die Hälfte der Patienten mit einem sicheren Impfschutz gegen Tetanus vor allogener HSZT ihren Impfschutz innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Ein weiteres Jahr später konnte bei keinem der nicht reimmunisierten Patienten ein sicherer Schutz nachgewiesen werden (Ljungman et al. 1990). Vergleichbar den Untersuchungen nach allogener HSZT konnte auch nach autologer HSZT ein Verlust der spezifischen Immunität gezeigt werden (Hammarstrom et al. 1998). Analog zu diesen Untersuchungen wiesen 18 unserer 46 untersuchten Patienten (39,1%) nach HSZT einen Tetanus-AT-Wert unterhalb der Schuttschwelle auf. Eine Tetanus-AT Bestimmung war bei den Kindern vor Transplantation nicht erfolgt. Sie wurden jedoch alle mit Ausnahme der Patienten 120, 293 und 354 (Tetanus-AT-Werte vor Reimmunisierung der beiden Patienten 120 und 354 gingen nicht in die Berechnungen mit ein) vor Transplantation gemäß den Empfehlungen der STIKO geimpft. Bei den beiden Patienten 375 und 304 war bei Erkrankungsbeginn die Grundimmunisierung noch nicht abgeschlossen.

Anhand unserer Daten zeigte sich nach Transplantation ein stetiger Abfall der Antitoxinwerte. Zu beachten ist hierbei, dass viele Patienten in den ersten Monaten nach HSZT IVIG erhielten und somit eine passive Immunisierung stattfand. Im Zeitraum 1 bis 6 Monate nach Transplantation betrug der geometrische Mittelwert aller untersuchten Antitoxinwerte vor Reimmunisierung 1,5 IU/ml, im Zeitraum 7 bis 12 Monate war er bereits auf 0,6 IU/ml, im Zeitraum 13 bis 18 Monate auf 0,4 IU/ml und im Zeitraum 19 bis 24 Monate auf 0,3 IU/ml abgefallen.

Weiterhin bestätigen unsere Ergebnisse die Arbeitshypothese, dass der Impfschutz sowohl nach allogener als auch nach autologer Transplantation verloren gehen kann.

Von den 31 untersuchten allogenen transplantierten Patienten wiesen 11 Patienten (35,5%) einen Wert unterhalb der Schutzwelle von 0,1 IU/ml auf, 19 Patienten (61,3%) erreichten einen Wert im Bereich 0,1 bis 1 IU/ml (geometrischer Mittelwert 0,4 IU/ml) und 1 Patient konnte einen Wert größer 1 IU/ml vor Reimmunisierungsbeginn aufweisen.

Aus der Gruppe der autolog transplantierten Patienten fielen 7 der 15 (46,7%) untersuchten Patienten unter die Schutzwelle, 6 Patienten erreichten einen Wert im Bereich von 0,1 bis 1 IU/ml (geometrischer Mittelwert 0,46 IU/ml), 2 Patienten wiesen einen Wert größer 1 IU/ml auf.

Ein Vergleich der Entwicklung der Antikörperspiegel zwischen KMT und PBSZT erfolgte aufgrund der relativ geringen Patientenanzahl nicht. Die erhöhte Zellanzahl und die schnellere Regeneration des Immunsystems nach PBSZT lässt einen kleineren Eingriff in das humorale Immunsystem vermuten. Eine Untersuchung von Hammarstrom et al. im Jahre 1998 konnte diese These jedoch nicht belegen. Sowohl nach autologer PBSZT als auch nach autologer KMT kam es zum Verlust der spezifischen Immunität gegenüber Tetanus. In beiden Gruppen bestand die Notwendigkeit einer Reimmunisierung.

Infolge der Studienergebnisse der letzten Jahre über den Verlust der spezifischen Immunität fand in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena sowohl nach allogener als auch nach autologer HSZT eine Reimmunisierung der Patienten statt. Die Immunisierung wurde sowohl durch die betreuenden Haus- oder Kinderärzte als auch durch uns durchgeführt. Aufgrund des sehr unterschiedlichen Tetanustoxoidgehaltes in den auf dem Markt erhältlichen Tetanus-Impfstoffen wurden in dieser Arbeit drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die einen Kombinationsimpfstoff mit mindestens vier Antigenkomponenten und einem Tetanustoxoidgehalt von mindestens 40 IE erhielten. Die zweite Gruppe wurde mit Td-Impfstoffen mit einem Tetanustoxoidgehalt von 20 IE geimpft. In der dritten Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, die während der Reimmunisierungsphase unterschiedliche Impfstoffe erhielten und somit keiner bestimmten Gruppe zugeordnet werden konnten. Abschließend wurde das Ansprechen auf die einzelnen Impfungen unabhängig vom verwendeten Impfpräparat beurteilt.

Die erste Gruppe schloss 30 Patienten ein, 25 Patienten nach allogener und 5 Patienten nach autologer HSZT. 3 Patienten dieser Gruppe erkrankten im Beobachtungszeitraum an einer chronischen GvHD. Vor Reimmunisierungsbeginn besaßen 7 der 29 untersuchten Patienten

(24%) keinen Impfschutz gegenüber Tetanus, 19 Patienten (66%) wiesen Antitoxinwerte im Bereich zwischen $> 0,1$ bis 1 IU/ml auf und 3 Patienten (10%) erreichten einen Wert $> 1 \text{ IU/ml}$.

Bereits nach der ersten Tetanus-Impfung zeigten alle untersuchten Patienten einen Antitoxinwert im Schutzbereich. Der geometrische Mittelwert der Tetanus-AT-Werte betrug nach der ersten Impfung $1,53 \text{ IU/ml}$, nach der zweiten Impfung $1,78 \text{ IU/ml}$, nach der dritten Impfung $2,60 \text{ IU/ml}$ und erreichte nach der vierten Impfung einen Wert von $2,65 \text{ IU/ml}$. Mit Ausnahme der Patienten 252 und 266 zeigten alle Patienten im Verlauf der Immunisierung einen Anstieg der Antitoxinwerte. Die beiden oben genannten Patienten wiesen bereits vor Immunisierungsbeginn einen Antitoxinwert im sicheren Schutzbereich auf und reagierten nicht mit einem weiteren Anstieg der Werte. Eine einheitliche Impfantwort im Patientenkollektiv bestand nicht. Abb. 6 im Ergebnissteil verdeutlicht beispielhaft anhand von drei Patienten die unterschiedliche Kinetik der Tetanus-AT-Werte nach den einzelnen Impfgaben. Trotz Erreichen eines Wertes $\geq 3 \text{ IU/ml}$ nach der dritten Impfung fielen bei einigen Patienten die Werte erneut ab und erreichten erst nach der vierten Impfung einen konstanten Wert $\geq 3 \text{ IU/ml}$. Andere Patienten wiesen bereits nach der dritten Impfung einen konstanten Wert $\geq 3 \text{ IU/ml}$ auf.

Die zweite Gruppe bestand aus 8 Patienten, 3 Patienten nach allogener und 5 Patienten nach autologer Transplantation. 2 Patienten entwickelten eine chronische GvHD. Zum Zeitpunkt der ersten Wiederholungsimpfung lagen 4 der 7 untersuchten Patienten (57%) mit ihren Tetanus-AT-Werten unterhalb der Schutzwelle. Patient 202 erhielt insgesamt nur eine Impfung nach Transplantation, ein Impfschutz wurde nicht erreicht. Mit Ausnahme des Patienten 265, der erst nach der vierten Impfung einen Antitoxinwert oberhalb der Schutzwelle zeigte, erreichten alle untersuchten Patienten nach vollständiger Immunisierung einen sicheren Impfschutz.

Die dritte Gruppe bestand aus 16 Patienten, 7 allogenen und 9 autolog transplantierten Patienten. 5 Patienten dieser Gruppe entwickelten eine chronische GvHD. Zu Immunisierungsbeginn lag der Tetanus-AT-Wert von 7 der 10 untersuchten Patienten (70%) unter der Schutzwelle. Der Mittelwert der Antitoxinwerte betrug nach der ersten Impfung $0,91 \text{ IU/ml}$, nach der zweiten $1,91 \text{ IU/ml}$, nach der dritten $2,27 \text{ IU/ml}$ und nach der vierten $2,66 \text{ IU/ml}$.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl und der unterschiedlichen Zeitpunkte des Immunisierungsbeginns in den 3 Gruppen kann anhand unserer Ergebnisse keine Aussage über die Immunogenität der verschiedenen Impfstoffe getroffen werden. In der Literatur gibt es keine Untersuchungen, die den Einfluss der Anzahl an verwendeten Antigenkomponenten

bzw. der Höhe des Antigengehaltes auf die Immunogenität der Impfstoffe nach HSZT untersucht haben. Somit kann zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Empfehlung zu den verschiedenen Impfstoffarten ausgesprochen werden. Ein Vorteil der Kombinationsimpfstoffe besteht in der simultanen Injektion mehrerer Antigenkomponenten an einem Impftermin. Dies stellt eine Entlastung für den Patienten dar und fördert sicherlich die Compliance. Die Häufigkeit an Lokalreaktionen ist bei Kombinationsimpfstoffen jedoch höher einzuschätzen. Weiterhin ist zu beachten, dass sich das eventuell noch geschwächte Immunsystem gleichzeitig mit mehreren Antigenen auseinander setzen muss. Es ist zu klären, ob der erhöhte Antigengehalt in allen Altersklassen zu einer verbesserten Immunantwort beiträgt oder ob er möglicherweise bei älteren Patienten lediglich eine erhöhte Nebenwirkungsrate beinhaltet. Um die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Kombinationsimpfstoffes Infanrix hexa^R bei Kindern bis zum 16. Lebensjahr nach HSZT zu testen, läuft zurzeit eine multizentrische Studie der Universität Düsseldorf (IKAST). In unseren Untersuchungen wurden Sechsfach-Impfstoffe bereits bei älteren Kindern und Jugendlichen verabreicht. Eine erhöhte Nebenwirkungsrate konnte nicht beobachtet werden.

Betrachtet man abschließend die Verteilung der Tetanus-AT-Werte nach den einzelnen Impfungen unabhängig vom verwendeten Impfpräparat, beobachtet man nach den Impfungen jeweils einen erneuten Anstieg der Tetanus-AT-Werte. Eine einmalige Auffrischungsimpfung nach HSZT reichte analog zu den Ergebnissen von Nordoy et al. aus dem Jahre 2001 nicht aus, um einen vollständigen Impfschutz zu erreichen. Obwohl Nordoy et al. in ihrem gesamten Patientenkollektiv auch noch 4 bis 10 Jahre nach HSZT spezifische Tetanus-Antikörper nachweisen konnten, gelang es nicht durch eine einmalige Impfung eine sekundäre Immunantwort hervorzurufen. Um ein Impfansprechen vergleichbar nach einmaliger Boosterung bei gesunden Kontrollpatienten zu erreichen, war eine erneute Grundimmunisierung notwendig. Weitere Studien belegen die Notwendigkeit und Wirksamkeit einer Reimmunisierung (Parkkali et al. 1997, Vance et al. 1998, Hammarstrom et al. 1998). Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass kein einheitliches Vorgehen in den einzelnen Transplantationszentren existierte, führten zur Entwicklung standardisierter Richtlinien (Ljungmann et al. 1999, Molrine et al. 2003, Sullivan et al. 2001). Hiernach sollte die Immunisierung gegenüber Tetanus 3 Impfgaben beinhalten und alle 10 Jahre aufgefrischt werden. Unsere Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit einer erneuten Grundimmunisierung mit drei Impfgaben. Unmittelbar nach Abschluss der Reimmunisierung erreichten alle Patienten mit Ausnahme des Patienten 265 einen Tetanus-AT-Wert im Schutzbereich. Ein signifikanter Unterschied zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe

bestand nicht. Trotz Erreichen eines Impfschutzes war in unserem Patientenkollektiv nicht bei allen Patienten ein Langzeitschutz gewährleistet. Abb. 6 des Ergebnisteils zeigt dies beispielhaft anhand der Antikörperspiegel dreier Patienten während und nach den einzelnen Impfungen. Während Patient 272 bereits nach der dritten Impfung einen konstanten Antikörperspiegel aufwies, erreichten die beiden Patienten 294 und 325 erst nach der vierten Impfung einen Langzeitschutz. Hierbei ist zu erwähnen, dass alle drei genannten Patienten einen Sechsfach-Impfstoff erhielten. Die Empfehlungen einer dreimaligen Grundimmunisierung beruhen auf klinischen Studien, in denen entweder Tetanus-Einzelimpfstoffe oder Td- bzw. DT-Impfstoffe verwendet wurden. Weitere Beobachtungen müssen zeigen, ob bei der Verwendung von Kombinationsimpfstoffen mit mehreren Antigenkomponenten ein Impfschema mit vier Impfdosen vergleichbar dem bei Säuglingen sinnvoll ist. Aufgrund unserer Ergebnisse ist bei dem Gebrauch von Kombinationsimpfstoffen ein Impfschema mit 4 Impfdosen zu empfehlen. Auf jeden Fall ist nach Abschluss der Immunisierung der Antikörperspiegel in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, um gegebenenfalls das Impfschema individuell anzupassen.

Der Hauptunterschied zwischen den europäischen und amerikanischen Richtlinien zur Reimmunisierung nach HSZT besteht im Immunisierungszeitpunkt. Während die europäischen Richtlinien einen Impfbeginn bereits 6 Monate nach HSZT für möglich erachten, empfehlen die Amerikaner, erst 12 Monate nach HSZT mit der Immunisierung zu beginnen.

Eine Aussage über den Einfluss eines früheren Immunisierungszeitpunktes auf die Antikörperbildung kann anhand unserer Ergebnisse nicht gemacht werden. Der früheste Impfzeitpunkt lag bei 10 Monaten nach HSZT. Betrachtet man jedoch die Immunrekonstitution der Lymphozytensubpopulationen in unserem Patientenkollektiv und vergleicht die Absolutwerte der einzelnen Zellreihen 6 bzw. 12 Monate nach HSZT, beobachtet man einen signifikanten Anstieg an $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ und $CD19^+$ Zellen. Während die Gesamtzahl an NK-Zellen annähernd unverändert bleibt, kommt es prozentual zu einem signifikanten Abfall an NK-Zellen innerhalb der ersten 12 Monate nach HSZT. Vergleichbar mit den Absolutwerten wurde auch bei der prozentualen Verteilung ein Anstieg an $CD3^+$ und $CD4^+$ Zellen beobachtet. Die prozentuale Verteilung der $CD8^+$ und $CD19^+$ Zellen zeigte zu den beiden Untersuchungszeitpunkten keine wesentliche Änderung. Inwiefern von der Gesamtzahl der einzelnen Zellreihen auf die Impfantwort geschlossen werden kann, bleibt unbeantwortet.

Mit der Frage des optimalen Immunisierungsbeginns haben sich in den letzten Jahren mehrere Studien beschäftigt. Im Jahre 1997 verglichen Parkkali et al. die Wirksamkeit zweier Impfschemata bestehend aus drei Impfungen mit einem Impfbeginn 6 Monate bzw. 18 Monate nach HSZT. Wies die Gruppe mit dem früheren Immunisierungszeitpunkt nach der ersten Impfung noch einen geringeren Anstieg der Tetanus-AT-Werte auf, verlief die Impfantwort nach den folgenden Impfungen in beiden Gruppen gleich. Hierbei ist zu beachten, dass der Anteil an schützenden Antitoxinwerten in der Gruppe mit Impfbeginn 6 Monate nach HSZT vor Immunisierungsbeginn signifikant höher ausfiel. Zu keinem Zeitpunkt nach Abschluss der Immunisierung gab es einen Unterschied im Verhalten des Impfschutzes. Beide Schemata erwiesen sich somit als gleich immunogen und unterstützen die Empfehlungen eines frühen Impfbeginns. In einer Publikation von Vance et al. aus dem Jahre 1998 wurden drei verschiedene Impfschemata verglichen (Impfzeitpunkte: 3, 6, 12 und 24 Monate nach HSZT; 6, 12 und 24 Monate nach HSZT; 12 und 24 Monate nach HSZT). Während der geometrische Mittelwert der Tetanus-AT-Werte 12 Monate nach HSZT in den beiden Gruppen, die zuvor bereits eine Impfung erhalten hatten, signifikant höher ausfiel, war der geometrische Mittelwert 24 Monate nach HSZT in allen drei Gruppen annähernd gleich. Aufgrund der relativ geringen Infektionsgefahr bevorzugen die Autoren einen späteren Immunisierungsbeginn als Vance et al.. Weiter halten sie zwei Tetanus-Impfungen sowohl nach allogener als auch nach autologer HSZT für ausreichend, um einen vollständigen Impfschutz zu erlangen. Diese Aussage konnte anhand unserer Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Anhand unserer Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass es mit Hilfe einer erneuten Grundimmunisierung nach HSZT gemäß den aktuellen Empfehlungen fast immer möglich ist, einen Impfschutz aufzubauen. Jedoch haben sich seit der Veröffentlichung dieser Richtlinien viele weitere Fragen ergeben, die gegebenenfalls bei der Erstellung eines neuen Impfregimes berücksichtigt werden müssen: Haben das Alter bei Reimmunisierungsbeginn, der Impfstatus des Spenders bzw. des Empfängers vor HSZT, das Auftreten einer akuten bzw. chronischen GvHD, die Verwendung von peripheren Blutstammzellen anstatt von Knochenmark oder die Depletion von T-Zellen möglicherweise einen Einfluß auf die Kinetik spezifischer Impfantikörper nach HSZT und somit auf das Impfansprechen? Anhand des Verhaltens der spezifischen Immunität gegenüber Tetanus sollen diese Fragen näher erörtert werden. Spezielle Gesichtspunkte zu den einzelnen Impfungen werden in den jeweiligen Kapiteln nochmals diskutiert.

1. Alter und spezifische Thymusaktivität bei Reimmunisierungsbeginn:

Eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit einer aktiven Immunisierung ist ein funktionierendes Immunsystem. Hierbei ist zu beachten, dass zwei Möglichkeiten der T-Zell-Rekonstitution existieren. Einerseits findet eine Vervielfältigung bereits vorhandener reifer T-Zellen statt. Ein entscheidender Nachteil besteht in der verminderten Diversität der T-Zell-Rezeptoren. Andererseits kommt es bei vorhandener Thymusaktivität zu einer T-Zell-Rekonstitution aus naiven T-Zellen ($CD45RA^{+}RO^{-}$) mit einem daraus resultierendem großen Repertoire an T-Zell-Rezeptoren. In einer Untersuchung aus dem Jahre 2000 konnte der Einfluss einer vorhandenen Thymusaktivität auf das Impfansprechen gezeigt werden. In allen Altersgruppen war ein schneller Anstieg der $CD4^{+}$ Zellen zu beobachten. In den ersten 6 Monaten fand jedoch ausschließlich eine Expansion bereits vorhandener reifer T-Zellen (hauptsächlich vom Empfänger stammend) statt, erstmals 6 Monate nach Transplantation konnten naive T-Zellen ($CD45RA^{+}RO^{-}$) (100% vom Spender stammend) nachgewiesen werden. Bei jüngeren Patienten kam es zu einem signifikant schnelleren Auftreten der naiven T-Zellen ($CD45RA^{+}RO^{-}$). Es zeigte sich, dass die Anzahl an naiven T-Zellen ($CD45RA^{+}RO^{-}$) deutlich besser mit dem Ansprechen auf die Tetanus-Impfung korrelierte als die Anzahl an vorhandenen $CD4^{+}$ Zellen, das Alter oder der Immunisierungszeitpunkt (Roux et al. 2000).

Einen weiteren Marker zur Einschätzung der T-Zell-Rekonstitution aus naiven T-Zellen stellen die T-cell receptor excision circles (TRECs) dar. Storek et al. fanden im Jahre 2001 heraus, dass Patienten, die im Alter von 18 Jahren oder älter transplantiert wurden, eine geringere Anzahl an $TREC^{+} CD4^{+}$ Zellen aufwiesen als ihre Spender. Fand die Transplantation vor dem 18. Lebensjahr statt, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Spender und Empfänger. Andere Einflussfaktoren wie z.B. Ganzkörperbestrahlung, Art der Transplantation und GvHD wurden nicht beobachtet. Beide genannten Studien implizieren, dass ein höheres Alter oftmals mit einer verminderten Thymusaktivität und somit einem schlechteren Impfansprechen vergesellschaftet ist.

2. Akute bzw. Chronische GvHD:

In der Literatur gibt es konträre Meinungen über die Auswirkungen einer vorhandenen GvHD auf das Impfansprechen nach HSZT (Ljungman et al. 1990, Parkkali et al. 1997). Während eine akute GvHD anscheinend nicht mit einem schlechteren Impfansprechen vergesellschaftet ist, konnte in einigen Studien ein Einfluss einer bestehenden chronischen GvHD auf das Impfansprechen oder auf die Dauer des erreichten Impfschutzes gezeigt werden. Eine Untersuchung aus dem Jahre 1997 zeigte zum Beispiel, dass Patienten ohne chronische

GvHD nach Immunisierung öfter einen Antikörperanstieg um mindestens das Vierfache aufwiesen als Patienten mit chronischer GvHD (Parkkali et al. 1997).

Unsere Untersuchungen schließen 10 Patienten mit chronischer GvHD ein. Bei Immunisierungsbeginn war jedoch mit Ausnahme der Patienten 96, 129 und 197 die immunsuppressive Therapie bereits abgeschlossen und somit eine normale Impfantwort zu erwarten. Nach der ersten Impfung wurde bei 2 der 10 Patienten das Ansprechen kontrolliert. Beide Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt einen Tetanus-AT-Wert im Bereich zwischen 0,1 und 1 IU/ml aufweisen. Im Anschluss an die zweite Impfung zeigten alle drei untersuchten Patienten Werte größer 1 IU/ml. Patient 265 konnte als einziger nach der dritten Impfung keinen sicheren Schutz aufweisen und reagierte erst nach der vierten Impfung mit einem Anstieg des Antitoxinwertes. Hierbei ist zu bedenken, dass er nach Transplantation an einer Myasthenia gravis erkrankte und eventuell dem zu Folge ein verändertes Impfansprechen zeigte. Die drei oben genannten Patienten mit Reimmunisierung unter immunsuppressiver Therapie erreichten nach Impfabschluss einen vollständigen Impfschutz. Eine Aussage über die Effektivität einer Tetanus-Impfung bei chronischer GvHD ist bei unserer geringen Patientenzahl nicht möglich. In Anbetracht der genannten Studien und der Gewissheit, dass in unserer Untersuchung alle drei Patienten mit immunsuppressiver Therapie nach Abschluss der Immunisierung einen sicheren Impfschutz aufwiesen, ist ein möglichst früher Impfbeginn sicherlich auch bei vorhandener chronischer GvHD anzustreben.

3. Impfstatus des Spenders und Empfängers vor HSZT:

Eine weitere Einflussmöglichkeit auf die Kinetik der Tetanus-AT-Werte nach HSZT und Reimmunisierung stellt der Impfstatus sowohl des Empfängers als auch des Spenders dar. Publikationen aus den achtziger Jahren zeigen bereits, dass eine Übertragung spezifischer Immunität vom Spender auf den Empfänger möglich ist (Lum et al. 1986, 1987, 1988). Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studien bestätigt (Saxon et al. 1986, Labadie et al. 1992, Parkkali et al. 1997). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass vom Spender übertragene B-Lymphozyten für mindestens 9 Monate im Empfänger persistieren und den Hauptanteil der Antikörperproduktion nach Immunisierung mit einem konjugierten Impfstoff gegen Haemophilus influenzae Typ B in der frühen Post-Transplantationszeit übernehmen (Lausen et al. 2004). Diese Studie impliziert, dass die Immunisierung des Spenders vor Transplantation eine Möglichkeit darstellt, schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine erneute spezifische Immunität zu erlangen. Dies wäre besonders bei Krankheiten mit einem hohen Infektionsrisiko (z.B. Influenza) von Bedeutung. Storek et al. untersuchten im Jahre 2004 den Einfluss einer zusätzlichen Immunisierung des Spenders 20 Tage vor Knochenmarkentnahme

bzw. des Empfängers 1 Tag vor und/ oder 50 Tage nach Transplantation auf das Impfverhalten. Sowohl bei der Verwendung des Toxoidimpfstoffes Tetanus als auch bei der Verwendung des proteinkonjugierten Polysaccharid Impfstoffes gegen *Haemophilus influenzae* Typ B war ein positiver Effekt einer zusätzlichen Immunisierung sowohl des Spenders als auch des Empfängers auf das Impfansprechen zu beobachten. Bei Verwendung des Polysaccharidimpfstoffes gegen Pneumokokken bzw. des Hepatitis-B-Impfstoffes (Protein neo-antigen) konnte dies nicht gezeigt werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um eine abschließende Aussage über den Nutzen einer Immunisierung vor Transplantation treffen zu können und um gegebenenfalls das Impfschema dementsprechend anzupassen.

4. Periphere PBSZT versus KMT:

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt, der bei der Erstellung eines Impfregimes beachtet werden muss, ist die Herkunft des Transplantates. Der deutlich erhöhte Anteil an Lymphozyten bei einer PBSZT könnte ein verbessertes Impfansprechen vermuten lassen. Im Hinblick auf diese Hypothese verglichen Chan et al. im Jahre 1997 das Impfansprechen nach Tetanus- bzw. *Haemophilus influenzae* Typ B-Immunisierung zwischen autologer KMT und autologer PBSZT. Ihre Untersuchungen schlossen 17 Patienten nach KMT und 10 Patienten nach PBSZT ein. Die Patienten wurden jeweils 3, 6, 12 und 24 Monate nach Transplantation geimpft. Sie konnten zeigen, dass der geometrische Mittelwert der Impfantikörper 24 Monate nach Transplantation in der Gruppe mit PBSZT signifikant höher ausfiel und somit auf eine beschleunigte Wiederherstellung der humoralen Immunität geschlossen werden kann. In einer weiteren Studie von Gandhi et al. im Jahre 2001 wurde ebenfalls das serologische Ansprechen auf unterschiedliche Impfungen (Tetanus, Influenza und *Haemophilus influenzae*) nach autologer PBSZT, autologer KMT und allogener KMT verglichen. Im Unterschied zu den Untersuchungen von Chan et al. erhielten die Patienten nur eine Impfung des jeweiligen Impfstoffes. In den drei Untersuchungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied im serologischen Ansprechen auf die jeweiligen Impfungen gezeigt werden. Beide Studien erfassen nur eine sehr begrenzte Patientenzahl. Weitere große Studien müssen zeigen, ob die Patienten von unterschiedlichen Impfschemata profitieren und ob deshalb eine Abweichung von den jetzigen Richtlinien, alle Patienten unabhängig von der Transplantationsquelle zu reimmunisieren, anzuraten ist.

Ein individuelles Impfschema für die einzelnen Patientengruppen kann aber auch mit Nachteilen verbunden sein und die Gefahr der Unübersichtlichkeit beinhalten. Bereits unsere Daten konnten zeigen, dass die Reimmunisierung nach HSZT (einige Patienten erhielten ihre

Impfungen von uns im Rahmen der Nachuntersuchungen, andere wurden von ihren betreuenden Kinder- oder Hausärzten geimpft) nicht problemlos funktionierte und nur wenige Kinder eine komplette Immunisierung mit allen empfohlenen Impfungen zum vorgeschriebenen Impfzeitpunkt erhielten. Aufgrund von Krankheit und anderen Komplikationen mussten geplante Impfungen von uns immer wieder verschoben werden. Ein einheitliches vom Transplantationszentrum erarbeitetes Impfschema würde in diesen Fällen die Arbeit der betreuenden Kinder- oder Hausärzte sicherlich vereinfachen und somit eventuell zu einer erhöhten Reimmunisierungsrate nach HSZT beitragen.

5. 3. Diphtherie-AT nach HSZT und Reimmunisierung

Vergleichbar mit der Kinetik des Tetanus-AT-Wertes kann es nach HSZT auch zum Verlust der spezifischen Immunität gegenüber Diphtherie kommen. Wie bereits besprochen ist eine Übertragung der spezifischen Immunität vom Spender auf den Empfänger möglich (Lum et al. 1987, Saxon et al. 1986). Jedoch belegt die Mehrzahl der Untersuchungen, dass es im Verlauf nach HSZT zum persistierenden Verlust der spezifischen Immunität gegenüber Diphtherie kommt. Während in einer Untersuchung aus dem Jahre 1987 von Lum et al. 100 Tage nach allogener HSZT noch bei allen Patienten Antikörper gegen Diphtherie-Antigen nachweisbar waren, besaßen nur noch 2/3 aller Langzeitüberlebenden schützende Antikörperspiegel. Unter den Patienten mit einer chronischen GvHD besaßen sogar nur noch 40% einen schützenden Spiegel. Parkkali et al. zeigten 1996, dass ein Jahr nach allogener HSZT nur noch bei 54,5% der Patienten Diphtherie-AT-Werte aufwiesen. Alle Werte befanden sich in einem kaum schützenden Bereich.

Analog dieser Untersuchungen kam es auch in unserem Patientenkollektiv zu einem Abfall der Diphtherie-AT-Werte nach Transplantation. Im Zeitraum 1 bis 6 Monate nach Transplantation lag der geometrische Mittelwert aller untersuchten Diphtherie-AT-Werte bei 0,24 IU/ml, im Zeitraum 7 bis 12 Monate bei 0,13 IU/ml, im Zeitraum 13 bis 18 Monate bei 0,16 IU/ml und im Zeitraum 19 bis 24 Monate bei 0,16 IU/ml. Alle Werte befanden sich somit nur knapp oberhalb der Schutzwelle im relativen Schutzbereich. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien besaßen aus unserem Patientenkollektiv vor Immunisierungsbeginn nur 9 der 46 untersuchten Patienten (19,6%) einen Wert oberhalb der Schutzwelle im relativen Schutzbereich. Kein Patient besaß nach Transplantation Antikörperspiegel im sicheren Schutzbereich. Ein signifikanter Unterschied zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe bestand nicht.

Analog dem Vorgehen bei der Tetanus-Impfung wurden aufgrund des unterschiedlichen Gehaltes an Diphtherietoxoid drei Patientengruppen gebildet. Die erste Gruppe schloss alle Patienten ein, die einen Kombinationsimpfstoff mit mindestens vier Antigenkomponenten und einem Diphtherietoxoidgehalt von mindestens 20 IE erhalten haben. Die zweite Gruppe wurde mit Td-Impfstoffen mit einem Diphtherietoxoidgehalt mit 2 IE geimpft. In der dritten Gruppe wurden alle Patienten zusammengefasst, die unterschiedliche Impfstoffe erhalten haben. In der ersten Gruppe betrug der geometrische Mittelwert der Diphtherie-AT-Werte nach der ersten Impfung 0,58 IU/ml (allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD 0,65 IU/ml, allogene Transplantationsgruppe mit GvHD 0,18, autologe Transplantationsgruppe 0,6 IU/ml). Mit jeder folgenden Impfung konnte man einen kontinuierlichen Anstieg beobachten. Nach der zweiten Impfung betrug der geometrische Mittelwert bereits 1,1 IU/ml (allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD 1,1 IU/ml, allogene Transplantationsgruppe mit GvHD 0,86 IU/ml, autologe Transplantationsgruppe 1,5 IU/ml), nach der dritten Impfung 1,4 IU/ml (allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD 1,8 IU/ml, allogene Transplantationsgruppe mit GvHD 1,1 IU/ml, autologe Transplantationsgruppe 1,2 IU/ml) und nach der vierten Impfung 1,8 IU/ml (allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD 1,7 IU/ml, allogene Transplantationsgruppe mit GvHD 1,9 IU/ml, autologe Transplantationsgruppe 1,6 IU/ml).

Die zweite Patientengruppe schloss 8 Patienten ein. Keiner der drei untersuchten Patienten konnte nach der ersten Impfung einen Diphtherie-AT-Wert oberhalb der Schutzwelle aufweisen. Nach der zweiten Impfung zeigte ein Patient kein Ansprechen, der Mittelwert aller untersuchten Werte betrug 0,2 IU/ml. Der Patient ohne Ansprechen war an einer akuten und chronischen GvHD erkrankt. Auf die dritte Impfung zeigten sowohl ein Patient nach allogener Transplantation, der an einer GvHD erkrankt war, als auch ein Patient nach autologer Transplantation kein Impfansprechen. In der dritten Patientengruppe konnten erstmals nach der dritten Impfung bei allen untersuchten Patienten Diphtherie-AT-Werte oberhalb der Schutzwelle erreicht werden. Der Mittelwert in dieser Patientengruppe betrug nach der ersten Impfung 0,4 IU/ml, nach der zweiten Impfung 0,5 IU/ml, nach der dritten Impfung 1 IU/ml und nach der vierten Impfung 1,3 IU/ml. Aufgrund der relativen geringen Patientenanzahl in den drei unterteilten Gruppen ist eine Aussage über die Immunogenität der verschiedenen Impfstoffe sicherlich nur mit Vorbehalt zu treffen. Tendenziell kann man jedoch ein gleich gutes bis besseres serologisches Ansprechen nach Verwendung der Kombinationsimpfstoffe mit einem höheren Diphtherietoxoidgehalt erkennen. Diese Beobachtung wird weiter durch die Tatsache bekräftigt, dass der durchschnittliche

Impfbeginn in der Gruppe mit Kombinationsimpfstoffen früher stattfand. Sicherlich ist es nicht verwunderlich, dass ein erhöhter Toxoidgehalt mit einem verbesserten Impfansprechen verbunden ist. Bei gesunden Erwachsenen konnte bereits gezeigt werden, dass der Diphtherietoxoidgehalt im verabreichten Impfstoff positiv mit der serologischen Impfantwort korreliert (Bartels et al. 2001). Die Frage stellte sich jedoch, ob das eventuell noch geschwächte Immunsystem in der Lage ist, sich mit mehreren Antigenen gleichzeitig auseinanderzusetzen und somit einen Impfschutz gegenüber Diphtherie zu bilden. Es ist jedoch zu beachten, dass Impfstoffe mit einem erhöhten Diphtherietoxoidgehalt je nach Angabe des Herstellers nur bis zum 5. bzw. 6. Lebensjahr zugelassen sind. Diese Einschränkung beruht auf der Tatsache, dass durch den ständigen Kontakt mit apathogenen Corynebakterien im Laufe des Lebens eine „stille Allergisierung“ stattfinden kann und ein erhöhter Toxoidgehalt somit eine verstärkte lokale Impfreaktion hervorrufen kann. Ob dies auch bei älteren Kindern nach erfolgter HSZT zutrifft, ist aufgrund der vollständigen Zerstörung der humoralen und zellulären Immunität anzuzweifeln. Laut den Impfempfehlungen für knochenmarktransplantierte Kinder wird ein erhöhter Diphtherietoxoidgehalt bis zum 7. Lebensjahr empfohlen. Wie bereits erwähnt wurden in unseren Untersuchungen Kombinationsimpfstoffe bei Kindern und Jugendlichen aller Alterstufen verwendet. Eine erhöhte Rate an Impfreaktionen konnte bei älteren Patienten nicht beobachtet werden. Weitere große Studien sind jedoch sicherlich notwendig, um diese Frage zu klären.

Betrachtet man das serologische Ansprechen nach Reimmunisierung unabhängig vom verwendeten Impfstoff, kann man erkennen, dass es sowohl nach allogener als auch nach autologer Transplantation zu einem stetigen Anstieg der Diphtherie-AT-Werte nach den einzelnen Impfungen kam und erstmals nach der vierten Impfung alle Patienten einen Wert oberhalb der Schutzwelle aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe bestand nicht. Analog zu unseren Untersuchungen beschrieben Li Volti et al. 1994 die Notwendigkeit einer komplette Reimmunisierung nach HSZT. Sie untersuchten den Impfstatus und das Impfverhalten gegenüber Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis bei 23 an Thalassämie erkrankten Patienten nach allogener HSZT. Laut Ihren Daten sind 3 Impfungen mit einem DT-Impfstoff notwendig, um einen sicheren Schutz zu erlangen. Nordoy et al. verglichen 2001 den Diphtherie-Antikörperspiegel und das Impfansprechen auf eine einmalige Boosterimpfung zwischen 35 Kontrollpatienten und 35 Patienten 4 bis 10 Jahre nach autologer HSZT. Trotz durchgeführter Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung fielen vor HSZT die Antikörperspiegel in beiden Gruppen annähernd gleich

aus. Im Beobachtungszeitraum kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Abfall der Diphtherie-AT-Werte. Während in der Kontrollgruppe eine einmalige Impfung einen Boostereffekt hervorrief, kam es in der Patientengruppe zu keinem signifikanten Anstieg des Antikörperspiegels. Erst nach dreimaliger Impfung erreichten alle Patienten einen Langzeitschutz gegenüber Diphtherie. Beide Studien belegen die Notwendigkeit einer Grundimmunisierung.

Laut den oben genannten Studien ist eine Grundimmunisierung mit drei Impfgaben ausreichend. Hierbei ist zu beachten, dass in allen Studien Td- bzw. DT-Impfstoffe und keine 6-fach-Kombinationsimpfstoffe verwendet wurden. Laut den aktuellen Empfehlungen der STIKO sind bei der Verwendung von 6-fach-Kombinationsimpfstoffen zur Grundimmunisierung im Säuglingsalter vier Impfgaben zu verabreichen. Analog dieser Empfehlungen wurden auch unsere Patienten nach HSZT geimpft. Es zeigte sich jedoch, dass nicht nur Patienten aus der Gruppe mit 6-fach-Kombinationsimpfstoffen auf die vierte Impfung angewiesen waren. Die beiden Patienten 176 und 265 besaßen auch nach Abschluss der Grundimmunisierung mit Td-Impfstoffen keinen Impfschutz gegenüber Diphtherie. Vergleicht man das Impfansprechen dieser beiden Patienten zwischen Diphtherie und Tetanus, sieht man, dass Patient 176 im Gegensatz zu Patient 265 nach der dritten Impfung einen Impfschutz gegenüber Tetanus aufwies und somit in der Lage war, eine spezifische Immunität aufzubauen. Wie bereits erwähnt, erkrankte Patient 265 nach Transplantation an einer Myasthenia gravis. Möglicherweise ist dies ein Grund für das Impfversagen. Insgesamt ist auffällig, dass im gleichen Patientenkollektiv deutlich weniger Patienten vor Immunisierungsbeginn schützende Antikörperspiegel gegenüber Diphtherie als gegenüber Tetanus aufwiesen (19,6% versus 60,9%) und dass das Impfansprechen gegenüber Diphtherie deutlich schlechter ausfiel. Einerseits könnte dies für eine geringere Immunogenität des Diphtherietoxoids sprechen. Jedoch ist eine geringere Sensitivität der Bestimmungsmethode auch nicht ausgeschlossen.

Ähnlich den Ausführungen über den Einfluss einer chronischen GvHD auf das Impfansprechen gegenüber Tetanus, scheint es auch zu einer Beeinflussung der Immunität gegenüber Diphtherie zu kommen. Gratama et al. konnten 1986 in ihren Untersuchungen ein vermindertes serologisches Ansprechen auf Diphtherietoxoid bei Patienten mit einer chronischen GvHD beobachten. Zu beachten ist, dass die Immunisierung bereits 4 Monate nach HSZT begonnen wurde und somit das Impfversagen auch im Zusammenhang mit dem sehr frühen Impfbeginn stehen könnte.

Unser Reimmunisierungsprogramm schloss 10 Patienten mit einer chronischen GvHD ein. Jedoch war mit Ausnahme der drei Patienten 96, 129 und 197 die immunsuppressive Therapie bei Impfbeginn bereits abgeschlossen. Nach der ersten Impfung wies einer der zwei untersuchten Patienten einen Diphtherie-AT-Wert im relativen Schutzbereich auf, der andere Patient zeigte kein Impfansprechen. Im Anschluss an die zweite Impfung wurden 3 Patienten untersucht, 2 Patienten zeigten kein Ansprechen, ein Patient erreichte einen Wert im relativen Schutzbereich. Auf die dritte Impfung reagierten 5 Patienten mit einem Antikörperspiegelanstieg, 3 Patienten befanden sich im relativen und 2 Patienten im absoluten Schutzbereich. Nach der vierten Impfung erreichten alle 5 untersuchten Patienten einen Diphtherie-AT-Wert oberhalb der Schutzwelle, 2 Patienten im relativen und 3 Patienten im absoluten Schutzbereich. Natürlich ist aufgrund der sehr geringen Patientenzahl kein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne GvHD möglich, jedoch konnte gezeigt werden, dass alle drei Patienten auch unter Immunsuppression einen Impfschutz aufbauen konnten.

Abschließend ist zu bemerken, dass eine Kontrolle des Impfschutzes auch nach abgeschlossener Grundimmunisierung notwendig ist, um eventuelle Impfversager zu identifizieren und gegebenenfalls weitere Impfungen zu verabreichen. Bei Verwendung von 6-fach-Kombinationsimpfstoffen empfehlen wir 4 Impfgaben, da in einigen Fällen ein Langzeitschutz erst nach der vierten Gabe erreicht wurde. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um diese These zu bestätigen.

Laut den allgemeinen Empfehlungen sollte mit der Reimmunisierung 6 bzw. 12 Monate nach HSZT begonnen werden. Es existieren jedoch keine Daten über Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Impfschemata.

5. 4. Poliovirus-Titer nach HSZT und Reimmunisierung

In der Literatur findet man mehrere Studien, die den Verlust der spezifischen Immunität gegenüber Poliomyelitis nach HSZT beschreiben. Engelhard et al. untersuchten im Jahre 1991 die Kinetik der Poliovirus-Titer nach HSZT. Während vor Transplantation 92–96% der Patienten schützende Titer gegenüber allen drei Serotypen aufwiesen, waren es 6 bis 96 Monate nach Transplantation nur noch 68-80% der Patienten. Weiterhin fielen die Titer signifikant niedriger aus. In einer Untersuchung von Ljungman et al. im selben Jahr wurde bei 55 Patienten der Antikörperspiegel vor allogener HSZT, 12 Monate nach allogener HSZT und 12 Monate nach Reimmunisierungsbeginn bestimmt. Obwohl 12 Monate nach HSZT noch 73% der Patienten Antikörperspiegel gegenüber allen drei Serotypen besaßen, konnte ein Titerabfall um mindestens das Vierfache bei 55%, 41% und 45% der Patienten gegenüber den

jeweiligen Serotypen 1, 2 und 3 verzeichnet werden. Weitere Studien belegen den Verlust der spezifischen Immunität sowohl nach allogener HSZT (Li Volti et al. 1994, Parkkali et al. 1996) als auch nach autologer HSZT (Pauksen et al. 1994).

Analog dieser Ergebnisse konnten auch wir anhand unserer Daten einen Verlust des Impfschutzes gegenüber Poliomyelitis beobachten. Vor HSZT war keine Titerbestimmung erfolgt. Die Patienten waren jedoch alle mit Ausnahme der beiden Patienten 304 und 375 gemäß den Empfehlungen der STIKO geimpft, sodass von einem vollständig vorhandenen Impfschutz ausgegangen werden kann. Bei den beiden oben genannten Patienten war zum Zeitpunkt der HSZT die Grundimmunisierung noch nicht vollständig abgeschlossen. Im Beobachtungszeitraum vor Reimmunisierung kam es bei 9 der 19 untersuchten Patienten nach allogener (47,4%) und bei einem der 3 untersuchten Patienten nach autologer HSZT (33,3%) zu einem Impftiterabfall gegenüber allen drei Serotypen unter die Schutzwelle. Sowohl die Ergebnisse der oben zitierten Studien als auch unsere Beobachtungen zeigen die Notwendigkeit einer Impfauffrischung sowohl nach allogener als auch nach autologer HSZT. Nordoy et al. konnten in einer Untersuchung von 2001 zeigen, dass trotz des Vorhandenseins eines schützenden Antikörpertiters nach allogener HSZT mit einer einmaligen Auffrischimpfung kein Boostereffekt erlangt werden konnte. Um ein Impfansprechen vergleichbar einer einmaligen Boosterimpfung nach Grundimmunisierung bei Kontrollpatienten zu erreichen, war eine komplette Reimmunisierung notwendig. Weitere Studien belegen die These der Notwendigkeit einer kompletten Reimmunisierung (Engelhard et al. 1991, Ljungman et al. 1991, Li Volti et al. 1994, Pauksen et al. 1994). Unsere Untersuchungen über den Titerverlauf und Impfschutz nach Reimmunisierung schlossen 26 Patienten ein. Zwei Patienten erhielten einen Einzelimpfstoff, die restlichen 24 Patienten wurden mit Kombinationsimpfstoffen geimpft. Während bereits nach der ersten Poliomyelitis-Impfung alle untersuchten Patienten einen Titer oberhalb der Schutzwelle erreichten, konnte durch die folgenden Impfungen ein weiterer Titeranstieg verzeichnet werden (Abb. 18). Hierbei ist zu beachten, dass einige Patienten mit Titern kleiner 1:512 während den einzelnen Impfungen nochmals unter die Schutzwelle abfielen. Hingegen verlor keiner der Patienten mit einem Poliovirus-Antikörper-Titer größer 1:512 innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr seinen Impfschutz. Diese Beobachtungen bekräftigten die Notwendigkeit der Durchführung einer erneuten Grundimmunisierung auch bei bereits vorhandenem Impfschutz.

Der Einfluss einer chronischen GvHD auf das Impfverhalten konnte anhand unserer Daten leider nicht untersucht werden, da lediglich zwei Patienten (Transplantationsnummer 245 und

378) mit einer chronischen GvHD am Reimmunisierungsprogramm teilnehmen und die immunsuppressive Therapie bei Impfbeginn bereits abgeschlossen war. Es ist auffällig, dass beide Patienten nach der dritten Impfung nur relativ niedrige Titer mit 1:32/ 1:24/ 1:32 bzw. 1:96/ 1:96/ 1:96 aufwiesen. In der Literatur existieren konträre Aussagen über die Auswirkungen einer GvHD. Während Ljungman et al. 1991 bei Ihren Patienten nach kompletter Reimmunisierung mit drei Impfgaben keinen Einfluss einer chronischen GvHD auf das Impfverhalten beobachten konnten, bezeichneten Engelhard et al. im selben Jahr eine vorhandene chronische GvHD als einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf das Impfansprechen neben dem Alter, dem Impftiter vor HSZT und der Transplantationsart (allogen versus autolog). Parkkali et al. verglichen 1997 zwei Impfschemata bezüglich des Immunisierungsbeginns (6 Monate versus 18 Monate nach allogener HSZT). Dabei konnten sie einen beschleunigten Titerabfall nach HSZT bei bestehender akuter GvHD beobachten. Obwohl in beiden Schemata keine Auswirkungen einer akuten bzw. chronischen GvHD auf das Impfansprechen gezeigt werden konnten, und die geometrischen Mittelwerte der Polio-Titer 6 und 10 Monate nach Immunisierungsabschluss bei den Patienten mit oder ohne GvHD ähnlich ausfielen, besaßen die Patienten ohne chronische GvHD aus der Gruppe mit frühzeitigen Reimmunisierungsbeginn 22 Monate nach Impfabschluss signifikant höhere Titer. Aufgrund einer zu niedrigen Patientenanzahl konnte dies in der Gruppe mit späterem Impfbeginn nicht untersucht werden. Bezüglich der Immunogenität bestand kein Unterschied zwischen den beiden Impfschemata, weshalb Parkkali et al. empfehlen, bei allen Patienten unabhängig von einer GvHD 6 Monate nach HSZT mit der Reimmunisierung zu beginnen. Weitere Studien müssen klären, ob Patienten mit GvHD möglicherweise von einem unterschiedlichen Impfschema im Hinblick auf Beginn und Anzahl der Immunisierungen profitieren.

Nachdem zahlreiche Studien den Beweis erbracht haben, dass durch Wiederholung der Grundimmunisierung ein Impfschutz erlangt werden kann, stellt sich nun die Frage nach der Persistenz. Um diese Frage zu klären, wurde kürzlich anhand von Daten von 134 Langzeitüberlebenden die Kinetik der Polio-Titer nach abgeschlossener Immunisierung untersucht. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 8 Jahre (1 bis 19 Jahre). 15,6% der untersuchten Patienten verloren in diesem Zeitraum den Impfschutz gegenüber wenigstens einem Serotyp. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit, 5 bzw. 10 Jahre nach Impfung einen sichern Schutz aufzuweisen, beträgt gegenüber Poliovirus Typ 1 94%, gegenüber Poliovirus Typ 2 98% bzw. 94% und gegenüber Poliovirus Typ 3 93% bzw. 90%. Ein jüngeres Alter und

eine chronische GvHD waren mit einem schnelleren Verlust der Immunität assoziiert (Ljungman et al. 2004).

5. 5. Anti-HBs-Titer nach Hepatitis-B-Impfung

In Deutschland wurde die Hepatitis-B-Impfung erst 1995 von der STIKO als Standardimpfung eingeführt. Die meisten älteren Patienten haben somit keine Grundimmunisierung erhalten. Aufgrund dieser Tatsache und teilweise fehlender Daten über den Impfstatus oder eine durchgemachte Erkrankung vor HSZT konnte anhand unserer Ergebnisse keine Aussage über den Erhalt spezifischer Hepatitis-B-Antikörper nach HSZT bzw. über die Fähigkeit einer Übertragung der spezifischen Immunität vom Stammzellspender auf den Empfänger getroffen werden. Jedoch haben sich in den letzten Jahren einige Autoren mit dieser Frage beschäftigt. Bereits im Jahre 1986 konnten Wimperis et al. zeigen, dass eine Immunisierung des Spenders vor Knochenmarkentnahme zu einer Erhöhung des Antikörperspiegels im Empfänger beitragen kann. Ein weiterer Anstieg des Antikörperspiegels wurde durch eine zusätzliche Immunisierung des Empfängers erreicht. Ähnliche Beobachtungen über den Transfer spezifischer Immunität machten Ilan et al. 1993. Diese Ergebnisse wurden im selben Jahr von Shouval et al. anhand eines Mausmodells bestätigt. Nach erfolgter Immunisierung der Spender vor Stammzellgewinnung konnten bei 10% der Empfänger innerhalb der ersten 30 Tage nach HSZT spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Eine einmalige Boosterung erhöhte diesen Anteil auf 56%. Im Gegensatz zu diesen Studien zeigte sich in einer kürzlich durchgeführten Untersuchung kein oder nur ein sehr geringer Nutzen einer zusätzlichen Hepatitis-B-Impfung sowohl des Spenders als auch des Empfängers vor HSZT. Hingegen führte dieses Vorgehen bei der Verwendung eines Tetanus-Impfstoffes in derselben Patientengruppe zu erhöhten Tetanus-AT-Werten (Storek et al. 2004). Aufgrund dieser Beobachtung ist eine verminderte Immunogenität des Hepatitis-B-Impfstoffes und somit eine zu geringe Anzahl an verabreichten Impfungen zu diskutieren. Eine vollständige Grundimmunisierung mit drei Impfgaben vor HSZT anstatt einer einmaligen Impfung wäre dann sinnvoll.

In einer Publikation aus dem Jahre 1997 wurden die Auswirkungen einer vollständigen Immunisierung (Gruppe A) bzw. einer durchgemachten Hepatitis B Erkrankung (Gruppe B) der Patienten vor allogener HSZT auf das Immunverhalten verglichen. Die Knochenmarkspender besaßen in dieser Studie keine Immunität gegenüber Hepatitis B. In beiden Patientengruppen kam es nach HSZT zu einem Abfall der Anti-Hbs-Werte (Gruppe A

> Gruppe B). Während in der Gruppe mit durchgemachter Hepatitis B Infektion nur zwei Impfgaben zum Wiedererlangen der Immunität notwendig waren, bedurfte Gruppe A drei Impfungen. Optimaler Immunisierungsbeginn laut dieser Untersuchung liegt bei 18 bis 24 Monaten nach Transplantation (Li Volti et al. 1997). Eine bestehende Immunität des Spenders bzw. Empfängers vor HSZT trägt somit möglicherweise zu einem verbesserten Impfansprechen bei, eine Reimmunisierung nach HSZT ist aber dennoch notwendig.

Unsere Untersuchungen beschäftigen sich ausschließlich mit Impfansprechen nach HSZT unabhängig vom Immunstatus des Spenders bzw. Empfängers. Verhält sich der Impferfolg nach Grundimmunisierung ähnlich dem der Normalbevölkerung? Sind zum Erreichen einer Langzeitschutzes drei Impfgaben ausreichend?

Aufgrund des unterschiedlichen Gehaltes an Hepatitis B Oberflächenantigen in den verwendeten Impfstoffen bildeten wir zwei Patientengruppen. In der ersten Gruppe wurden Impfstoffe mit einem Antigengehalt von 10 µg (Engerix^R B Kinder/ Twinrix^R Kinder) bzw. 20 µg (Engerix^R B Erwachsene/ Twinrix^R Erwachsene) verwendet. In der zweiten Gruppe erhielten 19 Patienten den Kombinationsimpfstoff HEXAVAC^R mit einem Antigengehalt von 5 µg, ein Patient wurde mit Infanrix hexa^R mit einem Antigengehalt von 10 µg geimpft.

Betrachtet man in diesen beiden Gruppen die Kinetik der Impfantikörper nach Transplantation kann man einen stetigen Abfall beobachten. Während der geometrische Mittelwert aller untersuchten Anti-Hbs-Werte im Zeitraum 1 bis 6 Monate nach Transplantation noch

323 IU/ml betrug, war er im Zeitraum 7 bis 12 Monate bereits auf 61 IU/ml, im Zeitraum 13 bis 18 Monate auf 24 IU/ml und im Zeitraum 19 bis 24 Monate auf 12 IU/ml abgefallen. Hierbei ist zu bedenken, dass die meisten Patienten nach HSZT IVIG erhielten und somit eine passive Immunisierung stattfand. Inwiefern bereits vorhandene Immunität bzw. der Transfer spezifischer Immunität eine zusätzliche Rolle spielte, kann nicht beurteilt werden. Es zeigte sich, dass bei Immunisierungsbeginn ($q_{0,5}$ = 48 Monate nach HSZT) kein Patient aus der ersten Gruppe einen Anti-Hbs-Wert im Schutzbereich aufweisen konnte. Die einzelnen Impfungen waren mit einem stetigen Anstieg der Anti-Hbs-Werte verbunden. Während nach der zweiten Impfung das Stichprobenquartil $q_{0,5}$ mit 110,5 IU/ml nur gering oberhalb der Schwelle zum sicheren Schutzbereich lag, betrug es nach der dritten Impfung den Höchstwert von 1000 IU/ml (Abb. 21). Nach vollständiger Grundimmunisierung konnte lediglich einer der 25 Patienten keinen ausreichenden Impfschutz aufweisen, 16% der Patienten waren Low-responder und 80% Good-responder. Ein Vergleich zwischen der allogenen und autologen Transplantationsgruppe ist wegen der relativ geringen Patientenzahl nur bedingt möglich.

Während in der allogenen Gruppe im Gegensatz zur autologen Transplantationsgruppe alle Patienten einen Impfschutz erreichten, war der Anteil an Low-responder in der allogenen Patientengruppe größer. Abb. 20 zeigt den Verlauf der Anti-Hbs-Werte nach abgeschlossener Grundimmunisierung. Auffällig ist, dass 2 bzw. 3 Jahre nach Impfabschluss kein Low-responder mehr einen Impfschutz gegenüber Hepatitis B besaß. Um einen relativ sicheren Langzeitschutz zu gewährleisten, war ein Anti-Hbs-Wert von größer 100 IU/ml notwendig.

In der zweiten Gruppe fand der Immunisierungsbeginn ($q_{0,5}$ = 14,5 Monate nach HSZT) signifikant früher statt. Zu diesem Zeitpunkt konnten 6 (Transplantationsnummer 325, 329, 358, 360, 372 und 378) der 19 untersuchten Patienten einen Impfschutz aufweisen. Bei drei dieser Patienten (Transplantationsnummer 329, 360 und 372) waren seit der letzten Immunglobulingabe bereits mehr als 4 Monate vergangen, so dass eine passive Immunisierung eine untergeordnete Rolle spielen dürfte und die vorhandenen Antikörper gegebenenfalls einen Hinweis auf eine erhaltene bzw. übertragene Immunität darstellen. Die genannten drei Patienten waren Good-responder.

Beobachtet man den Antikörperverlauf nach den einzelnen Impfungen in der gesamten zweiten Patientengruppe, fällt auf, dass keiner der untersuchten Patienten, die nach dreimaliger Immunisierung Werte im relativen Schutzbereich von ≥ 10 bis < 100 IU/ml besaßen, nach der vierten Impfung einen Anti-Hbs-Wert im sicheren Schutzbereich aufwies. Bei den beiden Patienten 245 und 370 fand trotz fehlendem Impfschutz keine weitere Impfung statt. Im Gegensatz zu Patient 370 konnte eine fehlende oder nur geringe Impfantwort bei Patient 245 auch nach den anderen Impfstoffen (Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis) beobachtet werden. Die wahrscheinlichste Ursache für das schlechte Impfansprechen des Patienten 245 liegt in einer verzögerten Kompetenz des Immunsystems nach chronischer GvHD. Jedoch ist zu erwähnen, dass alle gemessenen Immunparameter (Leukozyten, Lymphozyten, $CD3^+$ Werte, $CD4^+$ Werte, $CD8^+$ Werte, $CD19^+$ Werte, NK-Zellen und Immunglobuline) zu Immunisierungsbeginn im Normbereich lagen und dass die immunsuppressive Therapie bereits seit 2 Jahren abgeschlossen war.

Nimmt man abschließend eine Unterteilung in die drei Ansprechgrade Non-responder, Low-responder und Good-responder vor und vergleicht die beiden Patientengruppen, kann man erkennen, dass nach der dritten Impfung der Anteil an Good-respondern in der ersten Patientengruppe über dem der zweiten Patientengruppe lag (80% versus 66,7%). Eine vierte Impfung führte in dem untersuchten Patientenkollektiv (insgesamt 11 Patienten) zu keiner wesentlichen Änderung. Die Auswirkungen der unterschiedlichen Ansprechgrade (Low-responder versus Good-responder) auf den Langzeitschutz konnte an der Kinetik der Anti-

Hbs-Werte nach abgeschlossener Immunisierung mit Twinrix^R bzw. Engerix^R B gezeigt werden. Lediglich den Good-respondern war es möglich, einen Langzeitschutz aufzubauen. Mehrere Ursachen für den geringeren Anteil an Good-respondern und höheren Anteil an Non-respondern in der zweiten Patientengruppe sind zu diskutieren. Einerseits ist aufgrund des signifikant früheren Immunisierungsbeginns eine Unreife des Immunsystems anzunehmen. Ein verminderter Antigengehalt würde dann sicherlich die Impfantwort zusätzlich abschwächen. Andererseits könnte der verminderte Antigengehalt als auch die Tatsache, dass sich das Immunsystem noch gleichzeitig mit 5 anderen Antigenkomponenten auseinandersetzen muss, alleinige Ursache sein. Hierbei ist zu erwähnen, dass der verwendete Impfstoff HEXAVAC^R bereits im Jahr 2005 aufgrund der geringen Immunogenität gegenüber Hepatitis B aus dem Handel gezogen wurde. Dies unterstützt die These, dass alleinig der verminderte Antigengehalt des Impfstoffes für den geringeren Anteil an Good-respondern in der zweiten Patientengruppe verantwortlich sein könnte. Größere Studien müssen folgen, um unsere Ergebnisse zu untermauern und um den optimalen Immunisierungszeitpunkt und die Immunogenität der einzelnen Hepatitis-B-Impfstoffe herauszufinden. Gegebenenfalls ist bei einigen Patienten ein Hepatitis-B-Impfstoff mit einem Antigenanteil von 40 µg von Nutzen. Dieser Impfstoff wird bereits routinemäßige bei Dialyse-Patienten verwendet.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, eine Aussage über die Notwendigkeit und Wirksamkeit einer generellen Reimmunisierung gegenüber Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis und Hepatitis B nach HSZT zu treffen. Die aktuellen europäischen bzw. amerikanischen Richtlinien empfehlen eine dreimalige Immunisierung unabhängig von der Transplantationsart. Mit der Impfung sollte 6 bzw. 12 Monate nach HSZT begonnen werden. Bis zum 7. Lebensjahr ist hierfür ein Impfpräparat mit einem erhöhten Diphtherietoxoidgehalt zu verwenden. Eine Aussage über die verschiedenen Impfpräparate (Einzelimpfstoff gegenüber Kombinationsimpfstoffe) wird nicht gemacht.

Unsere Ergebnisse über den Verlust der spezifischen Antikörper gegenüber Tetanus, Diphtherie und Poliomyelitis sowohl nach allogener als auch nach autologer HSZT bekräftigen die Notwendigkeit einer konsequenten Reimmunisierung. Durch Wiederholungsimpfungen gelang es uns, in allen drei Patientengruppen (allogene Transplantationsgruppe ohne GvHD, allogene Transplantationsgruppe mit GvHD, autologe Transplantationsgruppe) einen protektiven Antikörperspiegel aufzubauen. Teilweise war jedoch eine Grundimmunisierung basierend auf den genannten Richtlinien nicht ausreichend, um einen vollständigen bzw. beständigen Impfschutz zu erreichen. Eine Kontrolle des Impfschutzes ist nach Abschluss der Immunisierung unbedingt notwendig, um gegebenenfalls das Impfschema individuell anzupassen. Bei der Verwendung von Kombinationsimpfstoffen mit fünf bzw. sechs Antigenkomponenten raten wir anhand unserer Ergebnisse, generell vier Impfungen vergleichbar dem Impfschema bei Säuglingen zu verabreichen. Größere Studien müssen diese Empfehlung untermauern.

In Deutschland wurde die Hepatitis-B-Impfung erst 1995 von der STIKO als Standardimpfung eingeführt. Aufgrund dieser Tatsache und teilweise fehlender Daten über den Impfstatus oder eine durchgemachte Erkrankung vor HSZT konnte anhand unserer Ergebnisse keine Aussage über den Verlust bzw. den Transfer der spezifischen Immunität gegenüber Hepatitis B getroffen werden. Es zeigte sich aber, dass eine Grundimmunisierung in unserem Patientenkollektiv nicht mit einem generellen Impferfolg verbunden war. Tendenziell zeigte sich ein besseres Impfansprechen nach Verwendung von Impfstoffen mit einer höheren Antigenkomponente. Hierbei ist zu beachten, dass der Immunisierungsbeginn bei Verwendung dieser Impfstoffe signifikant später stattfand. Weitere Studien müssen die Immunogenität der verschiedenen Impfstoffe klären und zeigen, ob gegebenenfalls die

Verwendung eines Impfstoffes mit einem höheren Antigengehalt (40µg) als in der Normalbevölkerung notwendig ist.

Wie bereits eingangs erwähnt, ist laut den europäischen Richtlinien eine Reimmunisierung bereits 6 Monate nach HSZT zu erwägen. In der Literatur finden sich einige Studien, die die Wirksamkeit eines frühen Impfbeginns zeigen konnten und somit das Vorgehen unterstützen. Der früheste Impfbeginn in unserem Patientenkollektiv fand 10 Monate nach HSZT statt. Somit konnte das Impfansprechen anhand des Impftiters 6 Monate nach HSZT nicht beurteilt werden. Betrachtet man jedoch die Immunrekonstitution in unserem Patientenkollektiv zu diesem Zeitpunkt und vergleicht die Absolutwerte der einzelnen Zellreihen 6 bzw. 12 Monate nach HSZT kann man einen signifikanten Anstieg an CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ und CD19⁺ Zellen beobachten. Während die Gesamtzahl an NK-Zellen annähernd unverändert bleibt, kommt es prozentual zu einem signifikanten Abfall an NK-Zellen. Inwiefern jedoch von der Gesamtzahl der einzelnen Zellreihen auf die Impfantwort geschlossen werden kann, bleibt unbeantwortet. Gerade für Kinder ist es sehr wichtig, nach überstandener HSZT möglichst bald in ihr soziales Umfeld reintegriert zu werden. Da sie in Einrichtungen wie Kindergärten oder Schulen besonders infektionsgefährdet sind, ist eine schnelle und komplette Reimmunisierung von großer Bedeutung. Die generelle Verwendung von Kombinationsimpfstoffen nach HSZT (z.B. 6-fach-Impfstoffe) würden diese Bemühungen sicherlich vereinfachen und durch die Reduktion der notwendigen Injektionen die Compliance der Patienten fördern. Offiziell zugelassen sind die genannten Impfstoffe jedoch nur bis zum vollendeten fünften Lebensjahr. In unserem Patientenkollektiv wurden 6-fach-Impfstoffe bereits in allen Altersgruppen angewendet. Vermehrte Impfreaktionen wurden von den Patienten nicht berichtet. Auffällig war jedoch das tendenziell schlechtere Impfansprechen gegenüber Hepatitis B bei der Verwendung von Kombinationsimpfstoffen. Hierbei ist zu beachten, dass mit Ausnahme eines Patienten alle Patienten mit HEXAVAC^R geimpft wurden. Dieser Impfstoff wurde im Jahr 2005 aufgrund der geringen Immunogenität gegenüber Hepatitis B aus dem Handel gezogen.

Um eine endgültige Aussage über die Immunogenität der verschiedenen Impfpräparate, den optimalen Immunisierungsbeginn und die notwendige Anzahl an Impfungen in den unterschiedlichen Transplantationsgruppen (autologe versus allogene HSZT, KMT versus PBSZT, vorhandener versus nicht vorhandener Impfschutz des Spenders bzw. des Empfängers vor HSZT, vorhandene versus nicht vorhandene GvHD usw.) treffen zu können, müssen weitere große Studien der einzelnen Transplantationszentren folgen. Eine generelle Kontrolle des Impfschutzes nach Abschluss der Immunisierung ist zu empfehlen.

7. Literaturverzeichnis

Atkinson K, Storb R, Prentice RL, Weiden PL, Witherspoon RP, Sullivan K, Noel D, Thomas ED. 1979. Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood*, 53 (4):720-731.

Bartels I, Jungert J, Lugauer S, Stehr K, Heininger U. 2001. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine*, 19 (23-24):3137-3145.

Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, Storb R, et al. 1985. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*, 313 (13):765-771.

Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordigoni P, Cahn JY, Boiron JM, Schuller MP, Moatti JP, Michallet M. 2000. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*, 18 (3):537-546.

Brinkmann C, Hüßle C, Martens H. 1998. Untersuchungen zum Diphtherieschutz in der Bevölkerung Mecklenburg-Vorpommerns. *Gesundheitswesen*, 60:367-372.

Centre of Disease Control (CDC) 2000. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*, 49 (RR-10):1-125, CE121-127.

Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR, Jr., Hertenstein B, Klein JP, Montserrat E, Zhang MJ, Ringden O, Tomany SC, Rowlings PA, Van Hoef ME, Gratwohl A. 2000. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, 95 (12):3702-3709.

Chan CY, Molrine DC, Antin JH, Wheeler C, Guinan EC, Weinstein HJ, Phillips NR, McGarigle C, Harvey S, Schnipper C, Ambrosino DM. 1997. Antibody responses to tetanus toxoid and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Bone Marrow Transplant, 20 (1):33-38.

Devergie A. 2004. Graft vs. host disease. In: The EBMT handbook: Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2004 Revised Edition. Genoa, Italy: Forum Service Editore, 163-176.

Engelhard D, Handsheer R, Naparstek E, Hardan I, Strauss N, Aker M, Or R, Baciuc H, Slavin S. 1991. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant, 8 (4):295-300.

Ferrara JL, Deeg HJ. 1991. Graft-versus-host disease. N Engl J Med, 324 (10):667-674.

Gandhi MK, Egner W, Sizer L, Inman I, Zambon M, Craig JJ, Marcus RE. 2001. Antibody responses to vaccinations given within the first two years after transplant are similar between autologous peripheral blood stem cell and bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant, 28 (8):775-781.

Gluckman E. 2000. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol, 28 (11):1197-1205.

Gratama JW, Verdonck LF, van der Linden JA, van Heugten JG, Kreeft HA, D'Amaro J, Zwaan FE, de Gast GC. 1986. Cellular immunity to vaccinations and herpesvirus infections after bone marrow transplantation. Transplantation, 41 (6):719-724.

Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, Simonsson B, Oberg G, Ljungman P. 1998. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant, 22 (1):67-71.

Henning KJ, White MH, Sepkowitz KA, Armstrong D. 1997. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. Jama, 277 (14):1148-1151.

Hoyle C, Goldman JM. 1994. Life-threatening infections occurring more than 3 months after BMT. 18 UK Bone Marrow Transplant Teams. Bone Marrow Transplant, 14 (2):247-252.

Ilan Y, Nagler A, Adler R, Naparstek E, Or R, Slavin S, Brautbar C, Shouval D. 1993. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Hepatology, 18 (2):246-252.

Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, Ciocchi G, Carrier C, Stevens CE, Rubinstein P. 1996. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. N Engl J Med, 335 (3):157-166.

Labadie J, van Tol MJ, Dijkstra NH, van der Kaaden M, Jol-van der Zijde CM, de Lange GG, Zwaan FE, Vossen JM. 1992. Transfer of specific immunity from donor to recipient of an allogeneic bone marrow graft: evidence for donor origin of the antibody producing cells. Br J Haematol, 82 (2):437-444.

Lausen BF, Hougs L, Schejbel L, Heilmann C, Barington T. 2004. Human memory B cells transferred by allogeneic bone marrow transplantation contribute significantly to the antibody repertoire of the recipient. J Immunol, 172 (5):3305-3318.

Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, Romeo MA, Lupo L, Pizzarelli G, Mangiagli A, Giammanco G, Russo G. 1994. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. Bone Marrow Transplant, 14 (2):225-227.

Li Volti S, Di Gregorio F, Romeo MA, Cannella A, Pizzarelli G, Sciacca A, Russo G. 1997. Immune status and the immune response to hepatitis B virus vaccine in thalassemic patients after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 19 (2):157-160.

Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, Hammarstrom L, Lonnqvist B, Paulin T, Ringden O, Pepe MS, Gahrton G. 1990. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. J Infect Dis, 162 (2):496-500.

Ljungman P, Duraj V, Magnus L. 1991. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 7 (2):89-93.

Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, Link H, Locasciulli A, Prentice G, Reusser P, et al. 1995. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 15 (3):455-460.

Ljungman P. 1999. Immunization of transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 23 (7):635-636.

Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Winiarski J, Ringden O. 2004. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 34 (12):1067-1069.

Lum LG, Seigneuret MC, Storb R. 1986. The transfer of antigen-specific humoral immunity from marrow donors to marrow recipients. *J Clin Immunol*, 6 (5):389-396.

Lum LG, Seigneuret MC, Shiobara S, Noges J, Munn N, Shough N, Jin NR, Beatty P, Martin P, Sullivan K, et al. 1987. Adoptively transferred immunity persists in human marrow graft recipients. *Prog Clin Biol Res*, 244:449-460.

Lum LG, Noges JE, Beatty P, Martin PJ, Deeg J, Doney KC, Loughran T, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED, et al. 1988. Transfer of specific immunity in marrow recipients given HLA-mismatched, T cell-depleted, or HLA-identical marrow grafts. *Bone Marrow Transplant*, 3 (5):399-406.

Machado CM. 2004. Reimmunization after bone marrow transplantation -- current recommendations and perspectives. *Braz J Med Biol Res*, 37 (1):151-158.

Machado CM. 2005. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Vaccines*, 4 (2):219-228.

Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE, Dicke KA, Goldman JM, Good RA, et al. 1991. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood*, 78 (8):2120-2130.

Martens H, Brinkmann C, Hübke C. 1998. Bestimmung der Diphtherie-Immunität mittels Zellkultur-Neutralisationstest bei Erwachsenen mit unterschiedlichem Impfstatus vor und nach der Auffrischung. *Immun. Infekt.* 2:125-130.

Molrine DC. 2003. Recommendations for immunizations in stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*, 7 Suppl 3:76-85.

Nordoy T, Husebekk A, Aaberge IS, Jenum PA, Samdal HH, Flugsrud LB, Kristoffersen AC, Holte H, Kvaloy S, Kolstad A. 2001. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant*, 28 (7):681-687.

Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, Miller W, Weisdorf D. 1995. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood*, 86 (10):3979-3986.

Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, Kuronen T, Kayhty H, Hovi T, Olander RM, Volin L, Ruutu P. 1996. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and *Haemophilus influenzae* type b after allogeneic bone marrow transplantation. *Apmis*, 104 (5):383-388.

Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J, Ruutu P. 1997. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*, 19 (9):933-938.

Parkkali T, Stenvik M, Ruutu T, Hovi T, Volin L, Ruutu P. 1997. Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*, 20 (8):663-668.

Parkman and Weinberg. 2004. Immunological Reconstitution Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, Hrsg. Thomas`

Hematopoietic Cell Transplantation. Third Edition. Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing, 853-861.

Pauksen K, Hammarstrom V, Ljungman P, Sjolín J, Oberg G, Lonnerholm G, Magnus L, Simonsson B. 1994. Immunity to poliovirus and immunization with inactivated poliovirus vaccine after autologous bone marrow transplantation. Clin Infect Dis, 18 (4):547-552.

Prager J, Baumert A, Gerike E, Bothig B, Kuhnemund O, Thilo W, Hermann J, Fuchs D, Zintl F. 1989. Kinetic of the antibody titers to tetanus toxoid (TT), diphtheria toxoid (DT), measles virus, poliomyelitis virus and S. pneumoniae after marrow grafting. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch, 116 (3-4):533-540.

Prager J, Thilo W, Hermann J, Fuchs D, Zintl F. 1992. [Kinetics of vaccination antibodies against tetanus toxoid, diphtheria toxoid, measles virus, poliomyelitis virus and pneumococcus after allogeneic and autologous bone marrow transplantation and booster vaccination. 2: Kinetics of vaccination antibodies against diphtheria toxoid after allogeneic and autologous bone marrow transplantation]. Kinderärztl Prax, 60 (7):195-198.

Prager J, Baumert A, Thilo W, Hermann J, Fuchs D, Sauerbrey A, Zintl F. 1992. [The kinetics of vaccine antibodies against tetanus toxoid, diphtheria toxoid, measles virus, poliomyelitis virus and pneumococcus after allogeneic and autologous bone marrow transplantation and revaccination. 3: The kinetics of vaccine antibodies against tetanus toxoid and diphtheria toxoid after allogeneic and autologous bone marrow transplantation and combined revaccination against diphtheria and tetanus]. Kinderärztl Prax, 60 (8):230-238.

Roberts MM, To LB, Gillis D, Mundy J, Rawling C, Ng K, Juttner CA. 1993. Immune reconstitution following peripheral blood stem cell transplantation, autologous bone marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation, 12:469-475.

Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist CA, Helg C, Chapuis B, Roosnek E. 2000. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. Blood, 96 (6):2299-2303.

Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE. 1993. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood*, 81 (7):1679-1690.

Saxon A, Mitsuyasu R, Stevens R, Champlin RE, Kimata H, Gale RP. 1986. Designed transfer of specific immune responses with bone marrow transplantation. *J Clin Invest*, 78 (4):959-967.

Shouval D, Adler R, Ilan Y. 1993. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus in mice by bone marrow transplantation from immune donors. *Hepatology*, 17 (6):955-959.

Singhal S, Mehta J. 1999. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 23 (7):637-646.

Singhal S, Powles R, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, Mehta J. 1999. Long-term outcome of adult acute leukemia patients who are alive and well two years after allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Leuk Lymphoma*, 34 (3-4):287-294.

Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. 2005. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 39:353-364.

Storek J, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, Witherspoon RP, Bensinger W, Flowers ME, Martin P, Storb R, Appelbaum FR, Boeckh M. 2001. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*, 97 (11):3380-3389.

Storek J, Joseph A, Espino G, Dawson MA, Douek DC, Sullivan KM, Flowers ME, Martin P, Mathioudakis G, Nash RA, Storb R, Appelbaum FR, Maloney DG. 2001. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 98 (13):3505-3512.

Storek J, Viganego F, Dawson MA, Herremans MM, Boeckh M, Flowers ME, Storer B, Bensinger WI, Witherspoon RP, Maloney DG. 2003. Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 101 (8):3319-3324.

Storek J, Dawson MA, Lim LC, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, Herremans MM, Flowers ME, Witherspoon RP, Maloney DG, Boeckh M. 2004. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 33 (3):337-346.

Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, Sepkowitz KA. 2001. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*:392-421.

Vance E, George S, Guinan EC, Wheeler C, Antin JH, Ambrosino DM, Molrine DC. 1998. Comparison of multiple immunization schedules for *Haemophilus influenzae* type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 22 (8):735-741.

Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, McGlave PB, Sender L, Cairo MS. 1996. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood*, 88 (3):795-802.

Wimperis JZ, Brenner MK, Prentice HG, Reittie JE, Karayiannis P, Griffiths PD, Hoffbrand AV. 1986. Transfer of a functioning humoral immune system in transplantation of T-lymphocyte-depleted bone marrow. *Lancet*, 1 (8477):339-343.

Zintl F. 2003. Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J, Hrsg. *Pädiatrie Grundlage und Praxis*. Zweite Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1273-1280.

8. Anhang

8. 1. Lebenslauf

Personalien:

Name: Mund, Anna-Kathrin Barbara
Geburtsdatum: 24.07.1978
Geburtsort: Mannheim
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1985-1989 Strahlenberger-Grundschule Schriesheim
1989-1998 St. Raphael-Gymnasium Heidelberg
Juni 1998 Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulbildung:

WS 1998/99 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
September 2000 Ärztliche Vorprüfung
August 2001 1. Staatsexamen
September 2003 2. Staatsexamen
Mai 2005 3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

August 2005 Assistenzärztin der Kinderklinik des St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhauses

8. 2. Danksagung

Auch wenn diese Dissertation von mir selbstständig angefertigt wurde, so wäre sie dennoch ohne die Hilfe und engagierte Unterstützung einiger Personen in der vorliegenden Form nicht zustande gekommen.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. F. Zintl für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Dissertation.

Weiter gilt mein herzlicher Dank Herrn PD Dr. med. Gruhn und Frau Dr. med. D. Fuchs. Sie standen mir bei der Durchführung meiner Arbeit in der hämatologisch-onkologischen Ambulanz immer unterstützend zur Seite. Durch viele Stunden interessanter Gespräche haben sie ganz besonders zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen. Weiterhin war mir Herr PD Dr. Gruhn bei der Überarbeitung meiner Dissertation eine große Hilfe.

Herrn Dr. rer. nat. R. Häfer danke ich für die Durchführung der durchflusszytometrischen Untersuchungen und für die engagierte Unterstützung meiner Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank dem Institut für Medizinische Mikrobiologie der Friedrich-Schiller-Universität unter der Leitung von Prof. Dr. med. E. Straube, dem Institut für Antivirale Therapie und Virologie der Friedrich-Schiller-Universität unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Wutzler sowie dem Institut für Klinische Chemie und Labordiagnostik der Friedrich-Schiller-Universität unter der Leitung von Prof. Dr. med. T. Deufel für die Bestimmung der Antikörper in den einzelnen Blutproben.

Frau S. Schiller möchte ich für hervorragende Hilfe in Fragen der EDV und bei statistischen Problemen danken.

8. 3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Ausfertigung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - Prof. Dr. med. habil. F. Zintl
 - PD Dr. med. habil. B. Gruhn
 - Dr. med. D. Fuchs
 - Dr. rer. nat. R. Häfer
 - Frau S. Schiller
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Schriesheim, am 26.11.2006

Anna-Kathrin Mund, Verfasserin